



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. M.J.S. de Vries
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2024006550

2024006550

Datum 1 mei 2024
Betreft Pakketadvies mavacamten (Camzyos®) voor symptomatische obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Geachte mevrouw Dijkstra,

Dit betreft een aangepaste versie van het pakketadvies wat reeds aan u is verzonden op 16 april 2024. Een fout in de bijlage 2 voorwaarde is hierbij hersteld.

In de brief van 20 november 2023 [CIBG-23-06293] heeft uw voorganger Zorginstituut Nederland gevraagd een inhoudelijke beoordeling uit te voeren over de vraag of mavacamten (Camzyos®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de rapporten in de bijlage.

Mavacamten is geregistreerd voor de behandeling van symptomatische (*New York Heart Association* (NYHA) klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) bij volwassen patiënten.

Mavacamten is beschikbaar in capsules van 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg.

De registratiehouder vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering en claimt een meerwaarde ten opzichte van de standaard medicamenteuze behandeling.

Uitkomst van de inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is mavacamten niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen. Op grond hiervan kan mavacamten niet worden geplaatst op bijlage 1A. Het Zorginstituut heeft vervolgens beoordeeld of mavacamten in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde

De registratiehouder claimt dat mavacamten een meerwaarde heeft ten opzichte van de medicamenteuze standaardbehandeling. De standaardbehandeling bij deze indicatie bestaat uit de symptomatische behandeling met bètablokkers of een non-dihydropyridine calciumantagonisten. Mavacamten is het eerste geregistreerde geneesmiddel wat aangrijpt op de oorzaak van HOCM (vergrootte hartspier).

Volgens de European Society of Cardiology (ESC) richtlijn uit 2023 kan mavacamten worden ingezet bij patiënten die onvoldoende gereageerd hebben op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor bètablokkers of non-dihydropyridine calciumantagonisten en worden behandeld met de standaardbehandeling van een bètablokker of een non-dihydropyridine calciumantagonist en voordat overwogen wordt om tot invasieve procedures (SRT) over te gaan. De Nederlandse beroepsgroep onderschrijft deze plaatsbepaling en op basis hiervan is mavacamten (toegevoegd aan de standaardbehandeling) in deze beoordeling vergeleken met alleen de standaardbehandeling (placebo).

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
1 mei 2024

Onze referentie
2024006550

In twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerd fase III studies is de effectiviteit en veiligheid van mavacamten bij patiënten met HOCM onderzocht. Op basis van deze studies kan worden geconcludeerd dat mavacamten effectief is in het behandelen van de symptomen en de kwaliteit van leven verbetert op de korte termijn. De effectiviteit op de langere termijn op harde uitkomsten als cardiovasculaire sterfte en het voorkomen van hartfalen en atriumfibrilleren is echter nog zeer onzeker.

Voor het aantonen van een klinisch relevant effect op de cardiovasculaire mortaliteit is een lange studieduur en een groot patiëntaantal noodzakelijk vanwege het lage 1-jaarsrisico op CV-sterfte (1-2%). Het Zorginstituut ziet op dit moment mavacamten mogelijk als een laatste redmiddel voor patiënten die niet in aanmerking komt voor een invasieve behandeling. Patiënten die nu in aanmerking komen voor een invasieve behandeling, hoeven door behandeling met mavacamten mogelijk niet meer invasief behandeld te worden.

Er waren zowel in de mavacamten-arm als in de placebo-arm zeer weinig interventie-gerelateerde ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten was gering. De meeste bijwerkingen waren mild tot matig ernstig van aard. De *European Medicines Agency* (EMA) concludeerde dat de cardiovasculaire veiligheid van mavacamten voorlopig als acceptabel wordt gezien, maar gaf hierbij wel aan dat er vanwege het zeer lage aantal events in de studies onzekerheid is over de lange termijn veiligheid van mavacamten en dat aanvullend onderzoek naar cardiovasculaire veiligheid noodzakelijk is.

Alles tezamen genomen concludeert het Zorginstituut dat mavacamten voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) die onvoldoende gereageerd hebben op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor bètablokkers of non-dihydropyridine calciumantagonisten.

Budgetimpactanalyse

Er is onzekerheid over het aantal patiënten met symptomatische HOCM. Daarom is met twee verschillende prevalentiecijfers gerekend in de budgetimpactanalyse. De beroepsgroep ziet enkel een plaats voor mavacamten bij patiënten met een LVEF \geq 55% (89%) en dit is meegenomen in de berekening van het aantal patiënten. Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie tussen de 412 en 1.420 patiënten behandeld zullen worden met mavacamten. Een heel jaar behandelen met mavacamten kost €17.488 per patiënt per jaar. De totale kosten komen daarmee uit op €7,2 miljoen tot €24,8 miljoen in het derde

jaar na marktintroductie.

Aangezien de totale groep patiënten met hypertrofische cardiomyopathie aanzienlijk groter is er een risico op bredere (off-label) inzet van mavacamten met een grote financiële impact.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouder rapporteert een ICER van €15.019 per gewonnen QALY ten opzichte van standaardbehandeling. Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is mavacamten plus de standaardbehandeling kosteneffectief ten opzichte van standaardbehandeling alleen. De kosteneffectiviteitsresultaten lijken representatief voor de korte termijn, maar voor de lange termijn zijn de resultaten onzeker en is de berekende ICER mogelijk te optimistisch.

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. Er is echter sprake van een korte follow-up en er bestaan belangrijke onzekerheden in de harde, langere termijn uitkomstmaten zoals morbiditeit en mortaliteit. Dit maakt dat de resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zeer voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd.

Er lopen momenteel meerdere onderzoeken die zich richten op de effecten van mavacamten op harde, langere termijn uitkomstmaten. Het is aannemelijk dat deze onderzoeken meer duidelijkheid zullen geven over deze onzekerheden. Mochten de uitkomsten tegenvallen, dan zou een herbeoordeling van de (kosten)effectiviteit aangewezen kunnen zijn.

Advies

Op grond van bovenstaande adviseren wij u mavacamten (Camzyos®) op te nemen op bijlage 1B. Gezien het risico op bredere (off-label) inzet, adviseren we onderstaande bijlage 2 voorwaarden op te stellen. De beroepsgroep is reeds in een ver stadium met het opstellen van het behandelprotocol van de geïndiceerde patiënten. Gezien de onzekerheden rondom de (kosten)effectiviteit op de lange termijn, en het risico dat deze minder optimistisch uitpakt, is het Zorginstituut voornemens om mavacamten te monitoren in het kader van cyclisch pakketbeheer.

Voorwaarde mavacamten

Uitsluitend voor een verzekerde met symptomatische (NYHA klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM), die

- ofwel ondanks het optimaal instellen op bètablokker of calciumantagonist persisterend klachten hebben (NYHA \geq II)
- ofwel een bewezen contra-indicatie of intolerantie hebben voor bètablokkers of non-dihydropyridine calciumantagonisten

Het recept dient te zijn voorgeschreven door een expertisecentrum. .

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
1 mei 2024

Onze referentie
2024006550



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport mavacamten (Camzyos®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 14 februari 2024

Colofon

Zaaknummer	2022018209
Volgnummer	2023048250
	MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N.S. Wartenberg
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Team	Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Mavacamten (Camzyos®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	5
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid	6
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	6
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied	6
2.1.2	Gelijke toedieningsweg	6
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	7
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	7
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	7
2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A	7
3	Beoordeling plaatsing op lijst 1B	8
3.1	Beoordeling therapeutische waarde	8
3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit	8
3.3	Beoordeling kostenconsequentieraming	8
3.4	Conclusie plaatsing op lijst 1B	9
4	Conclusie plaatsing in GVS	10
5	Voorstel voor een FK-advies	11
6	Literatuur	12

1 Inleiding

In de brief van 20 november 2023 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel mavacamten (Camzyos®).

1.1 Mavacamten (Camzyos®)

Samenstelling

Harde capsule. Elke harde capsule bevat, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg mavacamten. Er zijn drie verschillende verpakkingsgrootten per sterkte^[1]. Er zijn verpakkingen (doosjes) met 14, 28 en 98 capsules^[1]. De capsules zijn verpakt in een blister van 14 capsules^[1]. Op dit moment wordt er opname in het GVS aangevraagd voor de verpakkingen met 28 capsules.

Geregistreerde indicatie

Mavacamten is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische (*New York Heart Association* (NYHA) klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) bij volwassen patiënten^[1].

Dosering

De dosering varieert van 2,5 mg tot 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg) per dag en is afhankelijk van het CYP2C19-fenotype. Als de behandeling wordt gestart voordat het CYP2C19-fenotype is bepaald, moeten patiënten de doseringsinstructies voor trage metaboliseerders volgen totdat het CYP2C19-fenotype is bepaald. De bio-equivalentie tussen sterktes is niet bevestigd in een bio-equivalentieonderzoek bij mensen. Daarom is het gebruik van meerdere capsules voor het bereiken van een voorgeschreven dosering niet toegestaan en moet er één enkele capsule van de juiste dosissterkte worden gebruikt.^[1]

Fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder:

De aanbevolen startdosering is 2,5 mg oraal, eenmaal daags. De maximale dosis is 5 mg, eenmaal daags.^[1]

Fenotype intermediaire, normale, snelle of ultrasnelle CYP2C19 metaboliseerder:

De aanbevolen startdosering is 5 mg oraal, eenmaal daags. De maximale dosis is 15 mg, eenmaal daags.^[1]

De patiënt moet 4 en 8 weken na de start van de behandeling worden onderzocht op vroege klinische respons door middel van gradiënt van de uitstroombaan van de linker ventrikel (LVOT-gradiënt) met de Valsalva-manoeuvre. Vervolgens dient de dosering te worden aangepast aan hand van de doseringsinstructies (figuur 1 en 2 in de SmPC).^[1]

Wanneer een gepersonaliseerde onderhoudsdosis is bereikt, moeten patiënten elke 12 weken onderzocht worden. Als de LVEF van de patiënt bij enig bezoek < 50% is, moet de behandeling 4 weken lang worden onderbroken en totdat de LVEF terugkeert naar \geq 50%. Daarna dient de dosering te worden aangepast aan de hand van de doseringsinstructie voor de onderhoudsbehandeling (figuur 3 en 4 in de SmPC).^[1]

Als patiënten een intercurrente ziekte doormaken, zoals een ernstige infectie of aritmie (waaronder atriumfibrillatie of andere ongecontroleerde tachyarritmie) die de systolische functie kan aantasten, wordt beoordeling van de LVEF aangeraden en wordt aangeraden de dosis niet te verhogen tot de intercurrente ziekte onder controle is.^[1]

Bij patiënten die na 4-6 maanden behandeling met de maximaal verdraagbare dosis geen respons hebben laten zien (bijvoorbeeld: geen verbetering in symptomen, kwaliteit van leven, inspanningsvermogen of LVOT-gradiënt) moet worden overwogen om de behandeling te staken.^[1]

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Mavacamten is geregistreerd voor de behandeling van symptomatische (NYHA klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) bij volwassen patiënten.

Er zijn diverse geneesmiddelen opgenomen in het GVS die volgens de ESC-richtlijn^[2] gebruikt kunnen worden voor de behandeling van HOCM:

- Bètablokkers: atenolol, bisoprolol, carvedilol, celiprolol, labetalol, metoprolol, nebivolol, propranolol en sotalol (Bijlage 1A, clusters 0C07ABAO, 0C07AABO, 1C07AGAO en 1C07AAAO)
- Non-dihydropyridine calciumantagonisten: verapamil en diltiazem (Bijlage 1A, cluster 0C08DAAO en 1C08DBAO)
- Disopyramide (Bijlage 1A, cluster 0C01BACO)

Mavacamten is specifiek geregistreerd voor de behandeling van symptomatische (NYHA klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) bij volwassen patiënten^[1]. De beroepsgroep heeft aangegeven voor mavacamten alleen een plaats te zien nadat bètablokkers en/of non-dihydropyridine calciumantagonisten hebben gefaald^[2]. Bètablokkers en non-dihydropyridine calciumantagonisten worden ook gebruikt voor andere cardiovasculaire aandoeningen zoals hypertensie, angina pectoris en ter voorkoming van een hartinfarct met een hogere prevalentie dan HOCM. De hoofdindicatie voor deze clusters zal op basis van de prevalentie niet HOCM zijn en op dit moment is er geen onderzoek dat laat zien dat mavacamten kan worden toegepast bij één van deze indicaties. Vanwege deze redenen is er sprake van een verschil in indicatiegebied. Hierdoor is mavacamten niet onderling vervangbaar met de bètablokkers of non-dihydropyridine calciumantagonisten.

Disopyramide heeft in de ESC-richtlijn dezelfde plaats in de behandeling als mavacamten en wordt het pas ingezet nadat bètablokkers en calciumantagonisten hebben gefaald of niet konden worden gebruikt vanwege een intolerantie of contra-indicatie^[2]. Disopyramide is niet geregistreerd voor toepassing bij patiënten met hypertrofische obstructieve cardiomyopathie. Disopyramide is wel geregistreerd voor de behandeling van ventriculaire extrasystolen en paroxysmale ventriculaire en supraventriculaire tachycardie en ter voorkoming van ventriculaire aritmie na cardioversie of hartoperatie^[3]. Er zijn op dit moment geen studies die aantonen dat mavacamten ook effectief is bij andere cardiovasculaire aandoeningen dan hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM); dit in tegenstelling tot disopyramide. Aangezien de beroepsgroep heeft aangegeven dat disopyramide in Nederland niet tot nauwelijks wordt ingezet bij patiënten met HOCM, is de hoofdindicatie van het cluster van disopyramide niet HOCM. Vanwege dit verschil in indicatiegebied is mavacamten niet onderling vervangbaar met disopyramide.

Op dit moment zijn er in het GVS geen geneesmiddelen opgenomen met een gelijksoortig indicatiegebied als mavacamten. Om die reden is het niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied

Niet van toepassing.

2.1.2 Gelijke toedieningsweg

Niet van toepassing.

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Niet van toepassing.

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Niet van toepassing.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Mavacamten (Camzyos®) is (niet) onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan mavacamten. (Camzyos®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of mavacamten in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Mavacamten voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) die onvoldoende gereageerd hebben op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor bètablokkers of non-dihydropyridine calciumantagonisten. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling in het behandelen van de symptomen en de kwaliteit van leven op de korte termijn, maar wil benadrukken dat de effectiviteit op de langere termijn op harde uitkomsten als cardiovasculaire sterfte en het voorkomen van hartfalen en atriumfibrilleren zeer onzeker is. Mavacamten is het eerste geneesmiddel dat werkt op de hartspier en dat ten opzichte van de huidige medicatie in theorie de ziekteprogressie zou kunnen tegengaan. Het Zorginstituut ziet dat op dit moment dat mavacamten mogelijk een laatste redmiddel is voor een groep van patiënten die niet in aanmerking komen voor een invasieve behandeling en dat een deel van de patiënten na behandeling met mavacamten niet meer behandeld hoeven te worden met een invasieve behandeling. Om deze reden geeft het Zorginstituut nu een positief advies ondanks het ontbreken van een effect op de harde uitkomstmaten. Het Zorginstituut adviseert echter wel om gepast gebruik afspraken te maken waarin zowel start- en stopcriteria als de momenten van het evalueren van de effectiviteit van de behandeling worden opgenomen.^[4]

Voor de onderbouwing van de conclusie stand wetenschap en praktijk wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.^[4]

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. Echter, het Zorginstituut wil benadrukken, zoals blijkt uit de kritiekpunten, dat er sprake is van een korte follow-up en dat er dus belangrijke onzekerheden zijn betreffende de lange termijn effecten zoals morbiditeit en mortaliteit. Dit maakt dat de resultaten van deze analyse zeer voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd.^[5]

De registratiehouder rapporteert een ICER van €15.019 per gewonnen QALY ten opzichte van standaardbehandeling. Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is mavacamten + standaardbehandeling kosteneffectief ten opzichte van standaardbehandeling alleen. De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat mavacamten + standaardbehandeling kosteneffectief is ten opzichte van standaardbehandeling bij een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY 100% is. De kosteneffectiviteitsresultaten lijken representatief voor de korte termijn, maar voor de lange termijn zijn de resultaten onzeker en is de berekende ICER mogelijk te optimistisch.^[5]

Voor de onderbouwing van de conclusie voor de kosteneffectiviteit wordt verwezen naar het farmaco-economisch rapport.^[5]

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie tussen de 412 en 1.420 patiënten behandeld zullen worden met mavacamten. Een heel jaar behandelen met mavacamten kost €17.488 per patiënt per jaar. De totale kosten komen daarmee uit op €7,2 miljoen tot €24,8 miljoen in het derde jaar na marktintroductie.^[6]

Er bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat daadwerkelijk met mavacamten behandeld zal worden. De invloed hiervan is onderzocht door twee scenario's te presenteren.^[6]

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Mavacamten (Camzyos®) kan op bijlage 1B worden geplaatst. Hiervoor dienen bijlage 2 voorwaarden te worden opgesteld.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Mavacamten kan op bijlage 1B worden geplaatst.

5 Voorstel voor een FK-advies

Mavacamten kan worden toegepast bij volwassen patiënten met hypertrofische obstructieve cardiomyopathie die onvoldoende hebben gereageerd op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor een bètablokker of non-dihydropyridine calciumantagonist. Mavacamten zorgt voor een statistisch significante verbetering van de inspanningscapaciteit en kwaliteit van leven en een statistisch significante vermindering van de symptomen. Daarnaast heeft mavacamten een klinisch relevant effect op het voorkomen van invasieve behandeling (septale reductietherapie). Vanwege de complexiteit van de behandeling en de onzekerheden over de lange termijn effectiviteit en veiligheid moeten de gepast gebruik afspraken van de NVVC worden gehanteerd bij behandeling van patiënten met mavacamten.

6 Literatuur

1. EMA. SPC Camzyos. 2023. Geraadpleegd op 2-11-2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/camzyos-epar-product-information_nl.pdf.
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J 2023; 44: 3503-626.
3. CBG. SPC Ritmoforine. 2020. Geraadpleegd op 30-11-2023 via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h08613_smpc.pdf.
4. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport Mavacamten (Camzyos®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM). 2023.
5. ZIN. Farmaco-economisch rapport voor mavacamten (Camzyos®) bij de behandeling van symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie. 2023.
6. ZIN. Budgetimpactanalyse van Mavacamten (Camzyos®) voor de behandeling van symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie. 2023.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport Mavacamten
(Camzyos®) bij de behandeling van
volwassen patiënten met symptomatische
(NYHA-klasse II-III) hypertrofische
obstructieve cardiomyopathie (HOCM)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 14 februari 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022018209
Volgnummer	2023043835
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N.S. Wartenberg
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 20

3.4 Ongunstige effecten 26

3.5 Ervaring 28

3.6 Toepasbaarheid 29

3.7 Gebruiksgemak 30

4 Eindbeoordeling 31

4.1 Bespreking relevante aspecten 31

4.2 Eindconclusie 32

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 35

5.1 Oud advies 35

5.2 Nieuw advies 35

Bijlage 1: Zoekstrategie 37

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies 39

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 41

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 42

Bijlage 5: Baseline tabel 43

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 45

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 46

Literatuur 49

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CPET	Cardiopulmonale inspanningstest (<i>Cardiopulmonary Exercise Test</i>)
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FU	Follow up
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HCM	Hypertrofische cardiomyopathie
HNCM	Hypertrofische niet obstructieve cardiomyopathie
HOCM	Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie
HR	Hazard ratio
LVEF	Linker ventrikel ejectiefractie
LVOT	Linker ventrikel uitstroombaan (<i>left ventrikel outflow tract</i>)
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
MD	Gemiddeld verschil (<i>mean difference</i>)
NVVC	Nederlandse vereniging voor Cardiologie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
pVO ₂ max	Maximale zuurstofopname
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SRT	Septale reductietherapie

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van mavacamten (Camzyos®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatische (NYHA klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) die onvoldoende gereageerd hebben op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor een bètablokker of een non-dihydropyridinecalciumantagonist. Mavacamten is daarbij vergeleken met standaard symptomatische behandeling op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De resultaten uit de EXPLORER-HCM studie en de VALOR-HCM studie laten zien dat mavacamten vergeleken met placebo bij patiënten met HOCM zorgt voor een statistisch significante verbetering van de inspanningscapaciteit en waarschijnlijk zorgt voor een klinisch relevante verhoging van de kans op een verbetering van minstens 10 punten op de kwaliteit van leven. Daarnaast zorgde mavacamten voor een klinisch relevante verlaging van het aantal patiënten dat in aanmerking kwam voor een invasieve behandeling. Het veiligheidsprofiel van mavacamten is acceptabel. In de EXPLORER-HCM studie veroorzaakte mavacamten relatief weinig interventie-gerelateerde ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten was gering. Er is enige onzekerheid over de cardiovasculaire veiligheid en om die reden adviseerde de EMA om aanvullend onderzoek uit te voeren.

Mavacamten is het eerste geneesmiddel dat direct werkt op de verdikte hartspier en hierdoor mogelijk het ziekteverloop kan vertragen of stoppen. Het is op dit moment nog onbekend in hoeverre mavacamten ook de kans op cardiovasculaire sterfte en/of het optreden van hartfalen of hartritmestoornissen kan verminderen. Op basis van het klinisch relevante effect van mavacamten op het voorkomen van invasieve behandeling, de klinische verhoging van de kans op een voor de patiënt relevante verbetering van de kwaliteit van leven en de statistisch significante verbetering van de functionele capaciteit komt het Zorginstituut tot de conclusie dat mavacamten een meerwaarde heeft bij patiënten met HOCM die niet uitkomen met de huidige standaardbehandeling. Het Zorginstituut acht het vanwege de complexiteit van de behandeling met mavacamten en de onzekerheden met betrekking tot de lange termijn effectiviteit en veiligheid noodzakelijk dat er door de beroepsgroep gepast gebruik afspraken worden opgesteld om gepast en veilig gebruik van mavacamten te kunnen garanderen.

Mavacamten voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) die onvoldoende gereageerd hebben op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor bètablokkers en non-dihydropyridine calciumantagonisten. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling in het behandelen van de symptomen en de kwaliteit van leven op de korte termijn, maar wil benadrukken dat de effectiviteit op de langere termijn op harde uitkomsten als cardiovasculaire sterfte en het voorkomen van hartfalen en atriumfibrilleren zeer onzeker is. Mavacamten is het eerste geneesmiddel dat werkt op de hartspier en dat ten opzichte van de huidige medicatie in theorie de ziekteprogressie zou kunnen tegengaan. Het Zorginstituut

ziet dat op dit moment dat mavacamten mogelijk een laatste redmiddel is voor een groep van patiënten die niet in aanmerking komen voor een invasieve behandeling en dat een deel van de patiënten na behandeling met mavacamten niet meer behandeld hoeven te worden met een invasieve behandeling. Om deze reden geeft het Zorginstituut nu een positief advies ondanks het ontbreken van een effect op de harde uitkomstmaten. Het Zorginstituut adviseert echter wel om gepast gebruik afspraken te maken waarin zowel start- en stopcriteria als de momenten van het evalueren van de effectiviteit van de behandeling worden opgenomen.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van mavacamten (Camzyos®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 15 januari 2024.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van mavacamten bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam^[2]:</i>	Mavacamten (Camzyos®)
<i>Type toedieningsvorm^[2]:</i>	Harde capsules van 2,5 mg, 5 mg, 10 mg en 15 mg.
<i>Geregistreerde indicatie^[2]:</i>	Mavacamten is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische (<i>New York Heart Association</i> (NYHA) klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) bij volwassen patiënten.
<i>Claim van de registratiehouder:</i>	Het toevoegen van mavacamten aan medicamenteuze standaardtherapie voor de behandeling van symptomatische (NYHA-klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen medicamenteuze standaardtherapie.
<i>Doseringsadvies^[2]:</i>	<p>De dosering varieert van 2,5 mg tot 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg) per dag en is afhankelijk van het CYP2C19-fenotype. Voor alle patiënten die mavacamten gaan gebruiken moet het CYP2C19 fenotype worden bepaald. Bij patiënten, waar bij de start van de behandeling met mavacamten het CYP2C19-fenotype nog niet bekend is, wordt de dosering gehanteerd voor het fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder*.</p> <p><u>Fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder:</u> De aanbevolen startdosering is 2,5 mg oraal, eenmaal daags. De maximale dosis is 5 mg, eenmaal daags.</p> <p><u>Fenotype intermediaire, normale, snelle of ultrasnelle CYP2C19 metaboliseerder:</u> De aanbevolen startdosering is 5 mg oraal, eenmaal daags. De maximale dosis is 15 mg, eenmaal daags.</p> <p>Bij patiënten die na 4-6 maanden behandeling met de maximaal verdraagbare dosis geen respons hebben laten zien (bijvoorbeeld: geen verbetering in symptomen, kwaliteit van leven, inspanningsvermogen of LVOT-gradiënt) moet worden overwogen om de behandeling te staken.</p>
<i>Samenstelling^[2]:</i>	Elke harde capsule bevat 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg mavacamten.
<i>Werkingsmechanisme^[2]:</i>	Mavacamten is een selectieve, allosterische en reversibele cardiale myosineremmer. Mavacamten moduleert het aantal myosinekoppen dat kan overgaan tot een kracht generende toestand en

	vermindert (of normaliseert in het geval van hypertrofische cardiomyopathie (HCM)) op die manier de waarschijnlijkheid dat een systolische en residuele diastolische kruisbrug gevormd kan worden die kracht levert. Mavacamten verschuift ook de gehele myosinepopulatie in de richting van een energiebesparende, maar beschikbare, zeer ontspannen staat. Overmatige vorming van kruisbruggen en ontregeling van de zeer ontspannen toestand van myosine zijn mechanistische kenmerken van HCM, wat kan leiden tot hypercontractiliteit, verminderde ontspanning, overmatig energieverbruik en myocardwandbelasting. Bij HCM-patiënten normaliseert de remming van cardiaal myosine met mavacamten die contractiliteit, vermindert het dynamische LVOT-obstructie en verbetert het cardiale vuldruk.
<i>Bijzonderheden:</i>	Mavacamten is de eerste selectieve cardiale myosineremmer dat is geregistreerd door de EMA en wordt beschouwd als het eerste potentiële ziektemodificerende geneesmiddel voor hypertrofische cardiomyopathie ^[3] . Op dit moment wordt ook het geneesmiddel aficamten onderzocht in fase III studies voor patiënten met hypertrofische cardiomyopathie ^[4] .

* Deze tekst is in lijn met de SmPC van mavacamten. Het Zorginstituut verwacht dat in de Nederlandse praktijk voor elke patiënt het CYP2C19-fenotype wordt bepaald alvorens de behandeling te starten.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Hypertrofische cardiomyopathie (HCM) is de meest voorkomende chronische hartspierziekte^[5, 6, 1, 7]. HCM wordt gekenmerkt door een verdikking van de hartspier van de linkerkamer (hypertrofie) die niet verklaard kan worden door een andere hart-, systeem- of stofwisselingsziekte zoals hypertensie of kleplijden^[5]. Bij de meeste patiënten bevindt de voornaamste verdikking zich in het tussenschot tussen de kamers. Er is sprake van HCM als de dikte van de wand van de linkerkamer groter is dan 15 mm of groter is dan 13 mm bij patiënten met familiale HCM^[5].

HCM heeft meestal een erfelijke oorzaak en bij 40-60% van de patiënten is er sprake van een mutatie in genen die coderen voor die coderen voor onderdelen van het sarcomeer van de hartspier^[5]. Daarnaast zijn er ook andere niet-genetische of genetische metabole of neurologische aandoeningen (zoals de ziekte van Fabry, de ziekte van Pompe en amyloïdose) die HCM kunnen veroorzaken^[5].

Het sarcomeer is de kleinste samentrekkingseenheid van het hart en is betrokken bij de samentrekking en ontspanning van het hart^[8, 9]. Om de hartspier te laten samentrekken gaan myosinekopjes op de dikke myosine-filamenten een verbinding aan met actine op de dunnere actine-myofilamenten^[10]. Bij HCM zijn er meer myosinekopjes op de dikke myosine-filamenten dan in een gezond hart en dit zorgt ervoor dat het hart sterker samentrekt dan een gezond hart en hierdoor kan de hartspier minder goed ontspannen tijdens de ontspanningsfase^[10]. De disfunctie van het sarcomeer zorgt ervoor dat de hartspieren van de linkerkamer dikker en stugger

worden^[8, 9]. Ook kan het volume van de linkerkamer zijn verminderd^[9]. HCM kan zorgen voor een verminderde pompfunctie van het hart wat leidt tot hartfalen en een verstoorde elektrische geleiding in het hart wat leidt tot ritmestoornissen. Daarnaast kan er ook plotselinge hartdood optreden^[7-9].

Er zijn twee vormen van HCM, de obstructieve vorm (HOCM) en de niet-obstructieve vorm (HNCM)^[1]. Van HOCM is sprake als de verdikte hartspier zorgt voor een obstructie van de linkerkamer uitstroombaan (LVOT)^[9, 11]. Een LVOT-obstructie wordt gedefinieerd als een piek LVOT-gradiënt ≥ 30 mm Hg in rust of bij provocatie^[1]. HCM is de overkoepelende term die gebruikt wordt voor beide vormen in de richtlijnen en dit rapport. HOCM en HNCM zijn qua symptomen en ziektebeloop vrijwel identiek, maar er zijn wel verschillen in de behandel mogelijkheden voor beide vormen. Daarnaast is mavacamten op dit moment enkel geregistreerd voor de behandeling van HOCM.

1.2.2

Symptomen en ernst

Het klinisch beloop en het optreden van symptomen varieert tussen patiënten^[7]. De meeste patiënten met HCM en HOCM hebben geen symptomen en een normale levensduur. Symptomen van HCM en HOCM ontstaan vaak op latere leeftijd^[7]. De meest voorkomende symptomen van HCM en HOCM zijn kortademigheid tijdens inspanning of in rust, pijn op de borst, hartkloppingen, wegrakingen/flauwvallen (syncope), vermoeidheid en duizeligheid^[12, 13]. Bij sommige patiënten kan HCM en HOCM uiteindelijk leiden tot hartfalen, hartritmestoornissen en plotselinge hartdood^[7].

Voor het bepalen van de ernst van de klachten bij patiënten met HOCM wordt in de Europese richtlijn de New York Heart Association (NYHA) classificatie gebruikt^[6, 1]. In deze classificatie wordt er een onderverdeling gemaakt in vier klassen op basis van de ernst van de symptomen bij inspanning^[14]. Deze classificatie is een momentopname en kan variëren in de tijd^[6, 1]. Een hogere NYHA-klasse gaat gepaard met een hogere symptoomlast en een verminderde kwaliteit van leven^[6, 1]. De verschillende klassen zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: *New York Heart Association (NYHA) classificatie*^[14]

NYHA-Klasse	Symptomen
I	Geen beperking van het inspanningsvermogen. Normale lichamelijke activiteit veroorzaakt geen overmatige vermoeidheid, palpitaties of kortademigheid.
II	Enige beperking van het inspanningsvermogen. In rust geen klachten maar normale lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitaties of kortademigheid.
III	Ernstige beperking van het inspanningsvermogen. In rust geen of weinig klachten, maar lichte lichamelijke spanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitaties of kortademigheid.
IV	Geen enkele lichamelijke inspanning mogelijkheid zonder klachten. Ook klachten in rust.

De prognose bij HCM en HOCM is zeer variabel. De meeste patiënten hebben een normale levensduur. Het 1-jaarsrisico op cardiovasculaire sterfte wordt geschat op 1-2%^[6]. De meest voorkomende oorzaken van sterfte bij patiënten met HOCM zijn plotselinge hartdood, hartfalen en trombo-embolieën^[6]. HCM en HOCM is een van de meest voorkomende oorzaken van plotselinge hartdood bij jongvolwassenen en sporters^[11].

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

In richtlijnen wordt een geschatte prevalentie van HCM genoemd van 1 op de 500 mensen (0,2%)^[5-7]. De prevalentie van HOCM in de literatuur loopt sterk uiteen van 25% tot 70% van de patiënten met HCM^[3]. De beroepsgroep schat in dat in Nederland ongeveer 31% van de patiënten met HCM de obstructieve variant (HOCM) hebben.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Voor de behandeling van HCM is er één richtlijn beschikbaar. Dit is de richtlijn van de European Society of Cardiology (ESC) uit 2023^[1]. Aangezien de behandeling van HOCM en HNCM verschilt, zal hier enkel de behandeling van HOCM besproken worden.

De ESC-richtlijn voor cardiomyopathieën uit 2023 beschrijft twee behandeldoelen voor de medicamenteuze behandeling van HOCM^[1]:

1. Het verbeteren van de functionele capaciteit.
2. Het reduceren van symptomen

In de richtlijn van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) en de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) over genetische diagnostiek en erfelijkheidsadvisering bij HCM staat de behandeling voor HCM in Nederland gericht is op het reduceren van de symptomen en het voorkomen van plotselinge hartdood^[5, 15]. De beroepsgroep geeft aan dat naast de symptoombestrijding vanuit het klinisch perspectief ook de nadruk ligt op het verminderen van de LVOT-gradiënt. Daarnaast vindt de beroepsgroep het ook belangrijk dat een middel de ziekteprogressie kan remmen of zelfs de kamerhypertrofie kan verminderen (verminderen van stugheid en verdikking van de hartspier en de linkerkamerwand) en/of de boezemdimensies kan verbeteren.

De ESC-richtlijn beveelt aan om bij patiënten met symptomatische HOCM de behandeling te starten met een bètablokker (figuur 1). Indien de bètablokker onvoldoende effect heeft gehad of als er een contra-indicatie of intolerantie voor een bètablokker is dan wordt geadviseerd om te switchen naar een non-dihydropyridine calciumantagonist. Als er onvoldoende effect is van zowel een bètablokker als een non-dihydropyridine calciumantagonist of er een intolerantie of contra-indicatie is voor beide middelen wordt er geadviseerd om te starten met disopyramide of mavacamten. Disopyramide wordt geclassificeerd als een klasse 1A antiaritmicum en is een natriumkanalblokker met een negatief inotroop effect op het hart, waardoor de samentrekking/contractiliteit van het hart aanzienlijk afneemt. Beide middelen worden in principe toegevoegd aan de standaardbehandeling behalve wanneer er sprake is van een intolerantie of contra-indicatie voor bètablokkers en/of non-dihydropyridine calciumantagonisten. Als medicamenteuze behandeling onvoldoende effectief is gebleken dan wordt een invasieve behandeling in de vorm van septale reductietherapie (SRT) aanbevolen. Volgens de ESC-richtlijn kan deze behandeling alleen worden uitgevoerd door behandelaars met voldoende expertise.^[1]

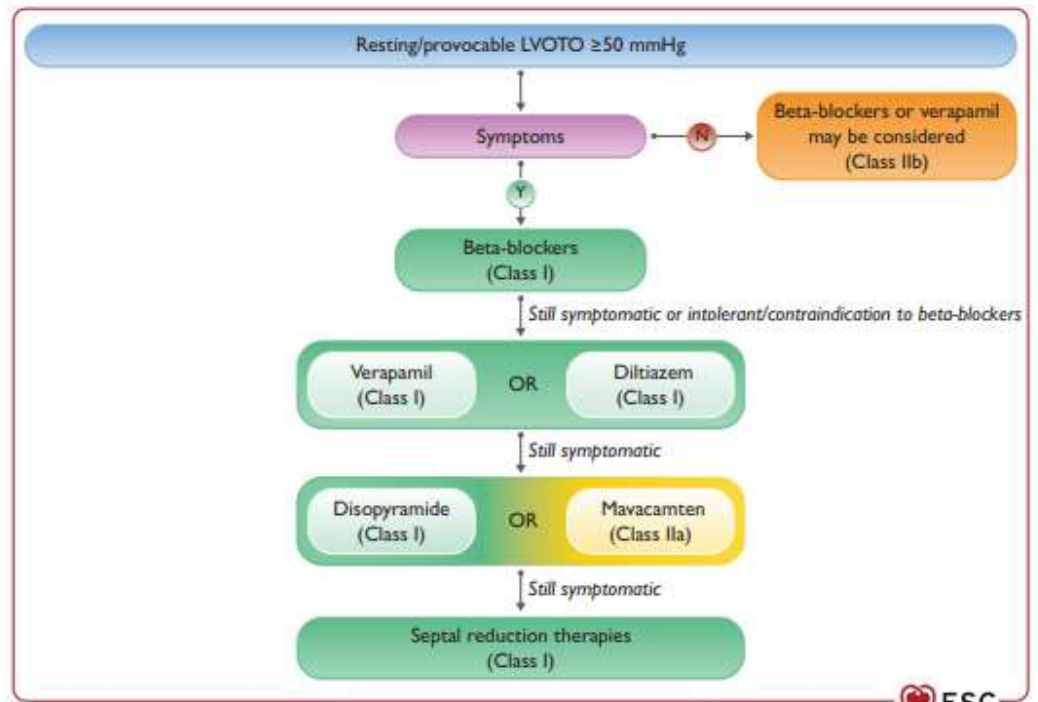
Septale reductietherapie is een invasieve procedure waarbij een deel van de verdikte hartspier wordt verwijderd door middel van myectomie of alcohol ablatie^[1]. Myectomie is een procedure waarbij de verdikte spier via een open hart operatie wordt weggesneden^[11-13]. Alcohol ablatie is een procedure waarbij pure alcohol wordt ingespoten in de spiercellen van de verdikte hartspier om deze te laten afsterven^[11-13]. Deze procedure gaat via de slagader van de lies en is daardoor minder invasief dan myectomie^[11-13]. Een SRT moet volgens de ESC richtlijn

overwogen worden bij patiënten met een LVOT-gradiënt ≥ 50 mmHg en ernstige symptomen (NYHA klasse III-IV) die last hebben van frequente wegrakingen/flauwvallen (syncope) ondanks het gebruik van medicatie in de maximaal tolereerbare dosis^[1]. Daarnaast kan het overwogen worden bij patiënten met mildere symptomen (NYHA klasse II) met een LVOT-gradiënt ≥ 50 mmHg en symptomen ondanks medicatie in maximale tolereerbare dosis bij wie de mitralisklep onvoldoende sluit, die atriumfibrilleren heeft of die last heeft van matige of ernstige verwijding van de linkerboezem^[1].

Plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling

De Nederlandse Werkgroep Hypertrofische Cardiomyopathie van de werkgroep Hartfalen van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie Nederlandse heeft aangegeven een plaats voor mavacamten te zien bij patiënten, die ondanks het optimaal instellen op bètablokker of calciumantagonist of deze bewezen niet kunnen verdragen, persisterend klachten hebben (NYHA \geq II) met een LVOT gradiënt in rust of bij Valsalva ≥ 50 mmHg en een LVEF $\geq 55\%$ komen in aanmerking voor de start van mavacamten. Voorafgaand aan de start van mavacamten moet genotypering van cytochroom P450 (CYP)2C19 (CYP2C19) worden uitgevoerd om de juiste startdosering te bepalen.

Mavacamten kan volgens de ESC-richtlijn worden ingezet bij patiënten met HOCM die onvoldoende effect hebben gehad van of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor een bètablokker of een non-dihydropyridine calciumantagonist en voordat overwogen wordt om tot invasieve procedures (SRT) over te gaan (figuur 1)^[1]. Ook disopyramide kan in principe bij deze patiëntenpopulatie worden ingezet^[1]. De beroepsgroep heeft aangegeven dat disopyramide in Nederland niet tot nauwelijks wordt gebruikt. Patiënten met HOCM die niet uitkomen met bètablokkers of non-dihydropyridine calciumantagonisten en is voor deze patiënten septale reductietherapie de laatste behandeloptie^[1]. Om deze reden zal mavacamten toegevoegd aan de standaardbehandeling in dit rapport vergeleken worden met alleen de standaardbehandeling.



Figuur 1 Stroomschema voor de behandeling van HOCM bij volwassenen uit de ESC-richtlijn voor cardiomyopathieën^[1]

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van Mavacamten (Camzyos®) bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) HOCM die onvoldoende gereageerd hebben op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor een bètablokker of een non-dihydropyridine calciumantagonist vergeleken met de standaard symptomatische behandeling?

2.1.1 PICO

Tabel 2 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) HOCM die onvoldoende hebben gereageerd op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor een bètablokker of een non-dihydropyridine calciumantagonist en worden behandeld met de standaardbehandeling.
Interventie	Mavacamten (1 maal per dag 2,5-15 mg)
Controle-interventie	Placebo
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculaire mortaliteit • Inspanningscapaciteit (pVO₂max) • Voorkomen van invasieve behandeling (SRT) • Kwaliteit van leven (Percentage patiënten met een verbetering van de KCCQ-CSS score \geq 10 punten) <p>Ongunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidentie ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten • Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Voor de gunstige effecten is volgens de EMA richtlijn een follow-up duur van minstens 6 maanden vereist. In de EMA richtlijn wordt geen exacte follow-up duur genoemd voor de ongunstige effecten, maar er wordt gesteld dat de follow-up duur voldoende moet zijn om de cardiovasculaire veiligheid van het geneesmiddel te bepalen. ^[16]
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek wenselijk en haalbaar is. Voor het aantonen van een klinisch relevant effect op de cardiovasculaire mortaliteit is een lange studieduur en een groot patiëntaantal noodzakelijk vanwege het lage 1-jaarsrisico op CV-sterfte (1-2%).

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Cardiovasculaire mortaliteit- cruciaal

Cardiovasculaire mortaliteit wordt door het Zorginstituut gezien als klinisch relevante uitkomstmaat. Progressie van HOCM leidt uiteindelijk tot hartfalen en/of ernstige hartritmestoornissen^[9, 15]. Hierdoor hebben patiënten met symptomatische HOCM een hogere kans op overlijden met een cardiovasculaire oorzaak zoals

plotselinge hartdood, beroerte, hartinfarct of eindstadium hartfalen^[1]. Daarnaast kan HOCM ook zelf in enkele gevallen plotselinge hartdood veroorzaken.

In de studies van mavacamten is deze uitkomstmaat niet vastgesteld. De EMA concludeerde dat om klinisch relevant effect vast te stellen op deze uitkomstmaat grote patiëntaantallen en een zeer lange follow-up duur (minstens 10 jaar) noodzakelijk zouden zijn vanwege de lage kans op cardiovasculaire sterfte dat werd bepaald in observationele studies bij HOCM^[3].

Inspanningscapaciteit (pVO₂max)- Cruciaal

De inspanningscapaciteit is een objectieve uitkomstmaat om de functionele capaciteit van het hart te kunnen vaststellen^[6]. Volgens de ESC-richtlijn is het verbeteren van de functionele capaciteit een van de behandeldoelen voor HOCM^[1]. De inspanningscapaciteit kan volgens de EMA gebruikt worden als primaire uitkomstmaat in studies bij patiënten met HCM (waar HOCM onder valt) als er een correlatie is met een harde klinische uitkomstmaat zoals mortaliteit of morbiditeit of dat er ook een klinisch relevant effect is op de kwaliteit van leven of symptoomverbetering^[16]. In tegenstelling tot de beroepsgroep ziet de EMA de inspanningscapaciteit als surrogaat voor mortaliteit en morbiditeit. In studies wordt de maximale zuurstofopname (pVO₂max) gebruikt als maat voor de inspanningscapaciteit^[17]. De maximale zuurstofopname wordt gemeten tijdens een cardiopulmonale inspanningstest (CPET) ^[17]. CPET kan worden uitgevoerd op de loopband of de fietsergometer^[17]. Bij deze test wordt de hoeveelheid ingeademde en uitgeademde zuurstof gemeten met een zuurstofmasker^[17]. De pVO₂max wordt in studies uitgedrukt als het aantal milliliter zuurstof per kilogram lichaamsgewicht per minuut (ml/kg/min)^[17]. Een hogere pVO₂max betekent een betere inspanningscapaciteit en dus een betere werking van het hart^[17]. De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij de inspanningscapaciteit een objectieve en betrouwbare parameter vinden om het effect van een behandeling te kunnen bepalen.

Uit studies bij patiënten HCM in het algemeen, is gebleken dat het verslechteren van de pVO₂max een onafhankelijke voorspeller is van sterfte en het optreden van cardiovasculaire events^[18-20]. Op dit moment is echter nog onvoldoende bekend wat de precieze relatie is tussen een verbetering van de pVO₂max en het voorkomen van cardiovasculaire sterfte en cardiovasculaire events zoals hartfalen en hartritmestoornissen bij de voorliggende indicatie^[3]. Op dit moment is dus ook nog niet vastgesteld wat de klinische relevantiegrens voor deze uitkomstmaat zou kunnen zijn bij patiënten met HOCM.

Voorkomen van invasieve behandeling (SRT) - cruciaal

SRT wordt in de ESC-richtlijn gezien als laatste optie voor de behandeling van HOCM. SRT is een effectieve, maar ook complexe behandeling waarbij de obstructie van de uitstroom van de linkerkamer wordt verminderd door middel van alcoholablatie (het afsterven van spiercellen van de verdikte spier door het injecteren van spiercellen met zuivere alcohol) of myectomie (het wegsnijden van een deel van de verdikte spier)^[21]. SRT wordt alleen uitgevoerd in expertisecentra. De EMA ziet het voorkomen van deze invasieve behandeling als een klinische uitkomstmaat bij cardiomyopathie^[22]. Criteria voor het in aanmerking komen voor SRT zijn: klachten ondanks adequate medicamenteuze therapie, een LVOT-gradiënt ≥ 50 mmHg en NYHA klasse III/IV of NYHA-klasse II met herhaaldelijke wegrakingen/flauwvallen na inspanning^[23]. Behandelingen zoals mavacamten die de LVOT-gradiënt en de NYHA-klasse verlagen, kunnen er voor zorgen dat een patiënt geen invasieve behandeling hoeft te ondergaan en er mogelijk geen verdere ziekteprogressie is. De beroepsgroep geeft aan dat het verlagen van de obstructie van de linkerkamer uitstroom een relevante uitkomstmaat is voor de behandeling

van HOCM waarbij het ook belangrijk is dat behandeling resulteert in het remmen van ziekteprogressie. Idealiter wordt ook de verdikking en de stugheid van de hartspier en de linkerkamerwand verminderd. Het voorkomen van een invasieve behandeling in het voordeel van de patiënt, aangezien dit gepaard kan gaan met complicaties. Daarnaast komen niet alle patiënten in aanmerking voor een invasieve behandeling.

Kwaliteit van leven (Percentage patiënten met een verbetering van de KCCQ-CSS score \geq 10 punten)

Kwaliteit van leven wordt door het Zorginstituut beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Volgens de CHMP-richtlijn moet voor het meten daarvan een vragenlijst gebruikt worden die is gevalideerd voor de aandoening^[16]. Bij HCM wordt meestal de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) gebruikt^[24, 25]. Deze vragenlijst bestaat uit 23 vragen, onderverdeeld in vier domeinen: fysieke beperkingen, symptomen, kwaliteit van leven en sociale beperkingen. De score varieert van 0 tot 100^[24, 25]. Hoe hoger de score, hoe beter de kwaliteit van leven^[24, 25].

Klinische relevantiegrens: Er is geen klinische relevantiegrens beschikbaar uit de literatuur. In de EPAR wordt een verschil van 10 punten gedefinieerd als klinisch relevant voor een individuele patiënt^[3]. In de literatuur is te vinden dat er voor de KCCQ-score geen klinische relevantiegrenzen zijn op groepsniveau^[26]. Voor de interpretatie van de resultaten op groepsniveau moet daarom gebruik gemaakt worden van het percentage patiënten met een klinisch relevante verbetering van de KCCQ-CSS score^[26].

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in november 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over mavacamten bij volwassen patiënten met HOCM. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- (Netwerk)meta-analyses of gerandomiseerde klinische studies waarin mavacamten is vergeleken met placebo bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II of III) HOCM.

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

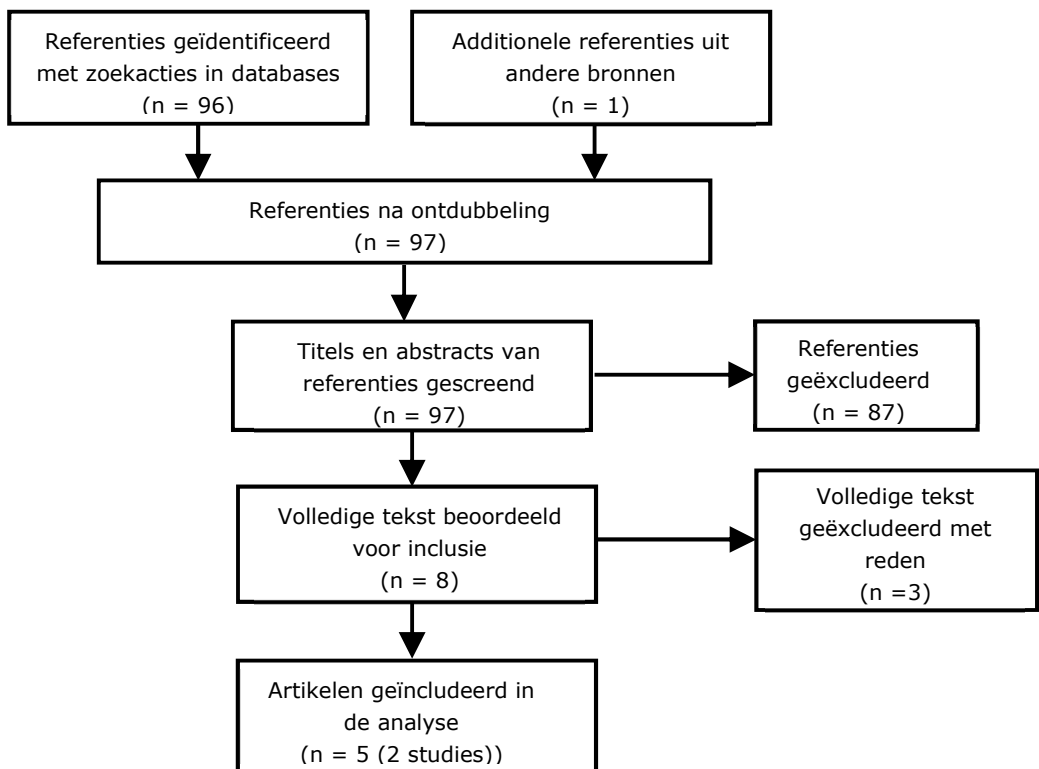
- Congresbijdragen;

- Beschouwende artikelen ('state of the art', case-reports, niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 97 referenties, waarvan twee gepubliceerde studies (5 gepubliceerde artikelen) voldeden aan de inclusiecriteria. Een studie werd toegevoegd als ondersteunend bewijs. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Er was één placebogecontroleerde RCT (EXPLORER-HCM^[27, 28]) die voldeed aan de PICO. Een placebogecontroleerde RCT (VALOR-HCM^[23, 29, 30]) sloot niet geheel aan op de patiëntenpopulatie uit de PICO, maar werd geïncludeerd in de analyse omdat het de enige studie was die het effect van mavacamten op het voorkomen van septale reductietherapie (SRT) heeft bepaald.

EXPLORER-HCM^[27, 28] en VALOR-HCM^[23, 29, 30] (mavacamten versus placebo)

De effectiviteit en veiligheid van mavacamten bij patiënten met HOCM is onderzocht in twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerd fase III studies. Patiënten waren 18 jaar en ouder en hadden HOCM gedefinieerd als een dikte van de linkerkamerwand ≥ 15 mm (of ≥ 13 mm bij familiale HCM) en een piek LVOT-gradiënt ≥ 50 mmHg (in rust, na de Valsalva manoeuvre of inspanning). Patiënten moesten NYHA klasse II of III hebben in de EXPLORER-HCM studie^[27, 28] en NYHA klasse III of IV of NYHA klasse II met (frequente) syncope in de VALOR-HCM^{[23, 29,}

^{30]} studie. In de EXPLORER-HCM studie^[27, 28] moesten patiënten een LVEF van minstens 55 hebben en in de VALOR-HCM studie^[23, 29, 30] moesten patiënten een LVEF van minstens 60% hebben. In de VALOR-HCM studie moesten de maximaal tolereerbare dosis gebruiken van bètablokkers, non-dihydropyridine calciumantagonisten en/of disopyramide en hadden ondanks het gebruik van deze medicatie nog klachten van ernstige kortademigheid of pijn op de borst^[23, 29, 30]. Ook moesten de patiënten in de VALOR-HCM studie de afgelopen 12 maanden een verwijzing hebben gehad om SRT te ondergaan en zij moesten ook bereid zijn om een SRT te ondergaan^[23, 29, 30]. In de EXPLORER-HCM studie was het gebruik van bètablokkers en non-dihydropyridine calciumantagonisten mits deze gebruikt werden in een stabiele dosering^[27, 28]. Daarnaast werden in de EXPLORER-HCM studie patiënten geëxcludeerd indien zij korter dan 6 maanden geleden een SRT hadden ondergaan^[27, 28].

Patiënten werden random verdeeld over twee behandelarmen (mavacamten en placebo). Er werd gestart met een maal daags 5 mg mavacamten en de dosering werd met een dosistitratie in twee stappen (week 8 en week 14) in de EXPLORER-HCM studie^[27, 28] of in drie stappen (week 4, 8 en 12) in de VALOR-HCM studie^[23, 29, 30] verhoogd of verlaagd naar een individuele dosis van 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg per dag. De benodigde individuele dosis werd bepaald aan de hand van de LVOT-gradiënt en de plasmaconcentratie van mavacamten in de EXPLORER-HCM studie^[27, 28] en aan de hand van de LVOT-gradiënt en de LVEF in de VALOR-HCM studie^[23, 29, 30]. Bij een LVEF \leq 50% in de EXPLORER-HCM studie^[27, 28] en een LVEF \leq 30% in de VALOR-HCM studie^[23, 29, 30] moest de behandeling tijdelijk worden gestaakt. De behandelduur was 30 weken met een wash-out periode van 8 weken in de EXPLORER-HCM studie^[27, 28] en de behandelduur was 16 weken in de VALOR-HCM studie^[23, 29, 30]. Patiënten die de EXPLORER-HCM studie voltooiden konden deelnemen aan de enkelarmige open-label extensiestudie MAVA-LTE met een behandelduur van 5 jaar^[27, 28, 3]. Patiënten die de VALOR-HCM studie voltooiden konden vervolgens deelnemen aan de lange termijn extensiefase van de studie waarin alle patiënten behandeld werden met mavacamten en de maximale behandelduur in de gehele VALOR-HCM studie was 96 weken^[23, 29, 30].

De primaire uitkomstmaat in de EXPLORER-HCM studie^[27, 28] was het percentage patiënten met respons (een toename van pVO₂max \geq 1,5 ml/kg/min en een NYHA klasse verlaging \geq 1 of een toename van pVO₂max \geq 3,0 ml/kg/min en geen verslechtering van NYHA klasse) en de primaire uitkomstmaat in de VALOR-HCM studie^[23, 29, 30] was het percentage patiënten dat voldeed aan de criteria voor SRT of dat een SRT besloot te ondergaan. De kwaliteit van leven (KCCQ-CSS) en de veiligheid waren secundaire uitkomstmaten in de EXPLORER-HCM en de VALOR-HCM studie. In de EXPLORER-HCM studie was de inspanningscapaciteit (pVO₂max) ook een afzonderlijke secundaire uitkomstmaat^[27, 28].

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies.

3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat

bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

Cardiovasculaire sterfte

Niet gerapporteerd. In de EXPLORER-HCM studie was cardiovasculaire sterfte geen uitkomstmaat in de studie^[27]. Dit werd wel bijgehouden in het kader van cardiovasculaire veiligheid, maar het aantal events is te gering om hierover een uitspraak te kunnen doen. In de EXPLORER-HCM overleed één patiënt in de placebogroep vanwege plotselinge hartdood^[27].

Inspanningscapaciteit (pVO₂max)

In de EXPLORER-HCM studie was de verandering in de pVO₂max ten opzichte van de baseline na 30 weken +1,4 ml/kg/min (95% BI: 0,84; 1,96)^[31] in de mavacamten groep en -0,05 ml/kg/min (95% BI: -0,58; -0,48)^[31] in de placebogroep^[27]. Voor de pVO₂max werd door het Zorginstituut werd een SMD berekend^[31] van 0,47 (95% BI: 0,22; 0,72).

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege het ontbreken van wetenschappelijk bewijs over de relevantie van het effect op de pVO₂max in relatie tot mortaliteit en morbiditeit (indirect bewijs) en het betrouwbaarheidsinterval dat de klinische relevantiegrens van 0,5 doorkruist (onnauwkeurigheid).

Gradeconclusie:

Mavacamten resulteert vergeleken met placebo weliswaar in een statistisch significante verbetering van de inspanningscapaciteit, maar het effect is mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) niet klinisch relevant.

Het voorkomen van invasieve behandeling (SRT)

In de VALOR-HCM werd het voorkomen van een invasieve behandeling gemeten als het percentage patiënten dat voldeed aan de criteria voor SRT of besloot om een SRT te ondergaan^[23, 29, 30]. In de VALOR-HCM studie waren er na 16 weken behandeling 8 (14,3%, N=56) patiënten in de mavacamten groep en 39 (69,6%, N=56) patiënten in de placebogroep die voldeden aan de criteria voor SRT^[23, 29, 30]. Twee (3,6%, N=56) patiënten in de mavacamten groep en twee (3,6%, N=56) patiënten in de placebogroep besloten om een SRT te ondergaan^[23, 29, 30] tijdens de looptijd van de studie. Van twee (3,6%, N=56) patiënten in de placebogroep was er geen data beschikbaar over de SRT status en in de studie werden deze patiënten meegeteld als patiënten die voldeden aan de criteria voor SRT^[23, 29, 30]. Er waren dus in totaal 10 patiënten in de mavacamten groep en 43 patiënten in de placebogroep die voldeden aan de criteria of een SRT ondergingen^[23, 29, 30]. Door het Zorginstituut werd voor deze uitkomstmaat een RR berekend^[31] van 0,22 (95% BI: 0,13; 0,40).

Er is sprake van enige onzekerheid over het effect vanwege de korte follow-up duur van de dubbelblinde fase van de studie, de onderzoekspopulatie die niet geheel aansluit op de PICO en het ontbreken van wetenschappelijk bewijs over het belang van het voorkomen van SRT (indirect bewijs).

Gradeconclusie:

Mavacamten resulteert vergeleken met placebo mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinische relevante verlaging van de kans op invasieve behandeling (SRT).

Kwaliteit van leven (KCCQ-CSS score)

De kwaliteit van leven gemeten met de KCCQ-CSS score werd zowel gemeten in de EXPLORER-HCM^[27] als de VALOR-HCM studie^[23, 29, 30]. De gegevens uit de VALOR-HCM worden niet meegenomen in de analyse, omdat de duur van de dubbelblinde fase van de studie korter was (16 weken) dan de vereiste studieduur van 26 weken^[23, 29, 30]. De resultaten van de VALOR-HCM studie worden meegenomen als ondersteunend bewijs en zijn vermeld in de overige overwegingen.

In de EXPLORER-HCM studie was de verandering in de KCCQ-CSS score ten opzichte van de baselinewaarde na 30 weken +13,6 punten (95% BI: 10,62; 16,58)^[31] in de mavacamten groep en +4,2 punten (95% BI: 1,25; 7,15)^[31] in de placebogroep^[27]. Het gemiddeld verschil tussen mavacamten en placebo was +9,1 punten (95% BI: 5,46; 12,66)^[27]. Na het stoppen van de behandeling met mavacamten werd er na 8 weken een KCCQ-CSS score gevonden die ongeveer gelijk was aan de baseline^[27].

In totaal ervaaarden na 30 weken behandeling 48 patiënten (52,2%) in de mavacamten groep en 27 patiënten (30,7%) in de placebogroep een klinisch relevante verbetering van ≥ 10 punten voor de KCCQ-CSS score^[28]. Door het Zorginstituut werd een RR berekend^[31] van 1,70 (95% BI: 1,17; 2,46) voor een verbetering van ≥ 10 punten voor de KCCQ-CSS score.

Er is sprake van enige onzekerheid over het effect vanwege het betrouwbaarheidsinterval dat de klinische relevantiegrens van 1,25 doorkruist (onnauwkeurigheid).

Gradeconclusie:

Mavacamten resulteert vergeleken met placebo waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinische relevante verhoging van de kans op een verbetering van minstens 10 punten op de kwaliteit van leven/KCCQ-CSS score.

3.3.1

Overige overwegingen

Cardiovasculaire sterfte en het optreden van hartfalen of ritmestoornissen

In de twee studies van mavacamten werden cardiovasculaire sterfte en het optreden van hartfalen of ritmestoornissen alleen meegenomen als exploratieve uitkomstmaten om de cardiovasculaire veiligheid van dit geneesmiddel te kunnen beoordelen^[3]. De studies waren ook te kort en hadden een te kleine studiepopulatie om een klinisch relevant effect op deze uitkomstmaten te kunnen vinden^[3]. Het aantal events was ook zeer laag in beide studies. In beide studies werd gekeken naar het effect van mavacamten op de symptomen, de functionele capaciteit van het hart, de kwaliteit van leven en de mate van obstructie. Op dit moment zijn er geen studies die laten zien welke mate van verbetering op deze uitkomstmaten leidt tot een lagere kans op cardiovasculaire sterfte of het ontwikkelen van hartfalen of ritmestoornissen. Daarom blijft het op dit moment nog de vraag of de ziekteprogressie wordt gestopt en of er door het gebruik van mavacamten dus minder patiënten met HOCM hartfalen of ritmestoornissen zullen ontwikkelen. De resultaten voor de ernstige cardiovasculaire adverse events (MACE) zullen besproken worden bij de ongunstige effecten.

Verandering in de mate van LVOT-obstructie in de EXPLORER-HCM en de VALOR-HCM studie

In de EXPLORER-HCM studie^[27] en de VALOR-HCM studie^[23, 29, 30] werd ook de LVOT-gradient gemeten om het effect op de mate van LVOT-obstructie te bepalen. De resultaten hiervan zijn te zien in tabel 3. In de EXPLORER-HCM en de VALOR-HCM zorgde het gebruik van mavacamten voor een statistisch significante daling van de LVOT-gradient vergeleken met placebo^[27]. Na het stoppen van de

behandeling met mavacamten tijdens de wash-out periode van EXPLORER-HCM was de LVOT-gradiënt na 8 weken weer ongeveer gelijk aan de baselinewaarde^[27]. In de extensiefase in beide studies werd gezien dat het effect op de LVOT-gradiënt nog licht daalde ten opzichte van de gerandomiseerde studie en deze bleef gedurende de rest van de periode vrijwel gelijk (tabel 3). In zowel de EXPLORER-HCM als de VALOR-HCM was er een statistisch significante vermindering van de LVOT-obstructie en deze verbetering blijft ongeveer gelijk op de lange termijn.

In de EXPLORER-HCM studie hadden na 30 weken behandeling 75 (74%) patiënten in mavacamten groep en 22 (21%) patiënten in de placebogroep een LVOT-gradiënt na inspanning ≤ 50 mmHg^[27]. Daarnaast hadden 64 (57%) patiënten in de mavacamten groep en 8 (7%) patiënten in de placebogroep een LVOT-gradiënt na inspanning ≤ 30 mmHg^[27]. Het Zorginstituut heeft voor mavacamten vergeleken met placebo een RR berekend^[31] van 3,58 (95% BI: 2,42; 5,28) voor het aantal patiënten met een LVOT-gradiënt na inspanning ≤ 50 mmHg en 8,07 (95% BI: 4,06; 16,05) voor het aantal patiënten met een LVOT-gradiënt na inspanning ≤ 30 mmHg. Een LVOT-gradiënt ≤ 30 mmHg betekent dat er geen sprake is van obstructie van de uitstroom uit de linkerkamer en een LVOT-gradiënt ≤ 50 mmHg betekent dat een patiënt geen SRT hoeft te ondergaan^[1].

Tabel 3: Resultaten voor de LVOT-gradiënt na inspanning in de EXPLORER-HCM^[27] en VALOR-HCM studie^[23, 29]

Studie	EXPLORER-HCM (RCT) ^[27]	VALOR-HCM (RCT) ^[23]	VALOR-HCM (open-label) ^[29]
Follow-up duur	30 weken	16 weken	56 weken
Behandeling	Mavacamten (N=117) of placebo (N=122)	Mavacamten (N=56) of placebo (N=56)	Mavacamten (N=56 en N=52)
LVOT-gradiënt na inspanning (mmHg)	Mavacamten versus placebo: MD: -35,6 (95% BI: -43,2; -28,0) Mavacamten: MD: -47,0 (95% BI: -54,4; -39,6) ^[31] Placebo: MD: -10,0 (95% BI: -15,3; -4,69) ^[31]	Mavacamten versus placebo: MD: -37,2 (95% BI: -48,1; -26,2) Mavacamten: MD: -39,1 (95% BI: -48,9; -29,2) Placebo: MD: -1,8 (95% BI: -9,8; 6,1)	Mavacamten MD: -43,4 (95% BI: -55,9; -30,9) Placebo-mavacamten: MD: -49,4 (95% BI: -61,9; -36,9)

Ernst van symptomen (NYHA-klasse en HCMSQ SoB score)

In de EXPLORER-HCM studie werd naast de kwaliteit van leven ook de ernst van de symptomen gemeten^[27]. De ernst van de symptomen werd gemeten met de NYHA klasse en de score voor kortademigheid (*Shortness of Breath* (SoB) score) van de *Hypertrophic Cardiomyopathy Symptoms Questionnaire* (HCMSQ)^[27].

Kortademigheid is een van de voornaamste klachten bij cardiomyopathie en in studies is vastgesteld dat een verbetering van de HCMSQ SoB score leidt tot een verbetering van de kwaliteit van leven van de patiënt^[32]. De EMA ziet het verminderen van de symptomen/de ernst van de symptomen gemeten met de NYHA klasse als een exploratieve uitkomstmaat dat enkel gebruikt kan worden als ondersteunend bewijs^[16, 22].

In de EXPLORER-HCM hadden na 30 weken 80 (65%, N=123) patiënten in de mavacamten groep en 40 (31%, N=128) patiënten in de placebogroep na 30 weken een verbetering van minstens één NYHA-klasse hadden^[27]. Het verschil tussen

mavacamten en placebo was +34% (95% BI: 22,0; 45,0)^[27]. In de VALOR-HCM studie hadden na 16 weken 35 (62,5%, N=55) patiënten in de mavacamten groep en 12 (21,4%, N=53) patiënten in de placebogroep een verbetering van minstens één NYHA klasse^[23, 29, 30]. Het verschil tussen mavacamten en placebo in de VALOR-HCM studie was +41,1% (95% BI: 24,5; 57,7). In de VALOR-HCM studie was het effect op het verbeteren van de NYHA-klasse dus groter, echter hadden patiënten in de VALOR-HCM studie vergeleken met de EXPLORER-HCM studie een hogere NYHA-klasse en ernstigere symptomen. Daarbij komt ook dat het patiëntaantal in de VALOR-HCM studie lager was dan in de EXPLORER-HCM studie.

In de EXPLORER studie was de verandering in HCMSQ SoB score ten opzichte van de baselinewaarde na 30 weken -2,8 punten (95% BI: -3,4; -2,2)^[31] in de mavacamten groep en -0,9 punten (95% BI: -1,4; -0,4)^[31] in de placebogroep^[27]. Het gemiddeld verschil tussen mavacamten en placebo was -1,8 punten (95% BI: -2,40; -1,20)^[27]. Na het stoppen van de behandeling met mavacamten werd er na 8 weken een HCMSQ SoB score gevonden die ongeveer gelijk was aan de baselinewaarde^[27]. Een verlaging van de HCMSQ SoB score betekent een vermindering van de kortademigheid en dus een vermindering van de symptomen^[27]. Voor de HCMSQ SoB score is er een klinische relevantie grens van 2,5 punten verschil^[3]. Mavacamten zorgde in de EXPLORER-HCM voor een statistisch significante verlaging van de HCMSQ SoB score, echter was dit effect niet klinisch relevant.

Uit de data voor deze twee uitkomstmaten blijkt dat mavacamten zorgt voor een statistisch significante verbetering van de symptomen bij HOCM. Het blijft nog de vraag of mavacamten ook zorgt voor een klinisch relevante verbetering van de symptomen. Het effect op de NYHA-klasse lijkt te wijzen op een klinisch relevante verbetering, echter was het effect op de HCMSQ SoB score niet klinisch relevant.

Kwaliteit van leven (KCCQ-CSS score) in de VALOR-HCM studie

In de VALOR-HCM studie werd net als in de EXPLORER-HCM studie de kwaliteit van leven bepaald met de KCCQ-CSS score^[23]. In de VALOR-HCM studie was het gemiddelde verandering in de KCCQ-CSS score ten opzichte van de baseline na 16 weken +10,4 punten (95% BI: 10,62; 14,70) in de mavacamten groep en +1,8 punten (95% BI: -1,42; 5,02) in de placebogroep^[23]. Het gemiddeld verschil tussen mavacamten en placebo was +9,45 punten (95% BI: 4,87; 14,04)^[23]. Net als in de EXPLORER-HCM studie zorgde mavacamten vergeleken met placebo voor een statistisch significante verbetering, maar was dit niet klinisch relevant. In de lange termijn extensiefase van de VALOR-HCM studie was de verandering in de KCCQ-CSS score ten opzichte van de baseline na 56 weken +14,1 punten (95% BI: 9,9; 18,3) in de mavacamten groep en +11,7 punten (95% BI: 6,9; 16,4)^[29]. De resultaten uit de lange termijn extensiestudie lieten zien dat het effect op de kwaliteit van leven ook na 56 weken blijft aanhouden.

Lange-termijn-effectiviteit van mavacamten in de VALOR-HCM studie

De VALOR-HCM studie bestond uit drie fases. De resultaten uit fase 1 van de studie (dubbelblinde fase) zijn eerder besproken. Na 32 weken behandeling waren er 6 patiënten in de mavacamten groep en 7 patiënten in de placebo-mavacamten groep die voldeden aan de criteria van SRT of een SRT ondergingen en na 56 weken behandeling waren er 5 (8,9%, N=56) patiënten in de mavacamten groep en 10 (19,2%, N=52) patiënten in de placebo-mavacamten groep die voldeden aan de criteria van SRT of een SRT ondergingen^[29, 30]. Uit deze resultaten blijkt dat het effect van mavacamten op het voorkomen van SRT ook na 56 weken behouden blijft en is te zien dat ook bij patiënten die switchten van placebo naar mavacamten er een grote vermindering was van het aantal patiënten dat nog in aanmerking kwam

voor een SRT^[29]. Er is wel enige onzekerheid over het lange termijn placebogecontroleerde effect aangezien na 16 weken alle patiënten in de VALOR-HCM studie mavacamten gebruikten. Daarnaast wordt in de publicatie genoemd dat er relatief weinig patiënten in de studie die voldeden aan de criteria voor SRT kozen voor een SRT en dat het daardoor ook niet mogelijk is om te kijken naar het verschil in effectiviteit tussen patiënten die een SRT ondergingen en patiënten die mavacamten gebruikten^[29]. Ook meerdere Amerikaanse cardiologen noemen dat op dit moment nog te weinig duidelijkheid is of mavacamten SRT zal vervangen^[21, 33, 34]. Myectomie is een eenmalige effectieve behandeling met weinig complicaties als deze wordt uitgevoerd in een expertisecentrum, terwijl mavacamten levenslang moet worden gebruikt^[21, 33, 34]. Daarom stelt een Amerikaanse cardioloog dat de keuze voor een bepaalde behandeling gemaakt moet worden in de spreekkamer waarbij de voordelen en nadelen van de verschillende behandelingsmogelijkheden worden voorgelegd aan de patiënt^[34]. De Nederlandse beroepsgroep geeft aan dat mavacamten zij een wenselijke toevoeging vinden op de al bestaande behandelopties voor HOCM. SRT is volgens de beroepsgroep een bewezen effectieve behandeling, maar kan zorgen voor complicaties en niet alle patiënten met HOCM komen op dit moment in aanmerking voor SRT. Hierdoor acht de beroepsgroep het in het voordeel van de patiënt als een SRT voorkomen kan worden. De beroepsgroep stelt wel dat met het beschikbaar komen van nieuwe behandelopties voor HOCM meer de nadruk zal komen te liggen op maatwerk en de expertise van de arts om de juiste behandeling te kiezen voor een patiënt.

Extrapolerbaarheid van effecten uit de VALOR-HCM studie voor patiënten uit de EXPLORER-HCM studie

De VALOR-HCM studie includeerde alleen patiënten die voldeden aan de criteria voor een SRT^[23]. Dit waren patiënten met NYHA klasse III/IV of NYHA klasse II met frequente syncope^[23]. In de EXPLORER-HCM studie werden ook patiënten geïncludeerd met NYHA klasse II die mildere symptomen hadden en die niet voldeden aan de criteria voor SRT^[27]. In de Nederlandse praktijk zullen patiënten behandeld gaan worden met mavacamten die nog klachten hebben ondanks het gebruik van bètablokkers of non-dihydropyridine calciumantagonisten^[1]. Dit zullen zowel patiënten zijn met NYHA-klasse II als NYHA-klasse III ongeacht of ze voldoen aan de criteria voor SRT en dus komt de populatie uit de EXPLORER-HCM studie meer overeen met de Nederlandse patiëntenpopulatie. De LVOT-gradiënt (in rust, na Valsalva manoeuvre¹ of inspanning), de tijd vanaf diagnose van HOCM, de gebruikte medicatie voor HOCM en NT pro-BNP kwamen wel overeen tussen beiden studies^[3].

In de EPAR is vanwege de verschillen tussen de studiepopulaties van de VALOR-HCM studie en de EXPLORER-HCM ook gevraagd om aanvullende post-hoc analyses uit te voeren met data uit de EXPLORER-HCM studie^[3]. De CHMP heeft de registratiehouder verzocht om te laten zien hoeveel patiënten in de EXPLORER-HCM studie voldeden aan de criteria voor SRT zowel bij de start van de studie als aan het einde van de studie^[3]. In de EXPLORER-HCM studie voldeden 35 patiënten aan de criteria voor SRT mavacamten groep en 33 patiënten in de placebogroep aan de criteria voor SRT^[3]. Na 30 weken behandeling voldeden 3 patiënten in de mavacamten groep en 13 patiënten in de placebogroep nog steeds aan de criteria voor SRT^[3]. Voor het percentage patiënten dat voldeed aan de criteria voor SRT werd door het Zorginstituut een RR berekend^[31] van 0,22 (95% BI: 0,07; 0,70). Het gevonden effect in de EXPLORER-HCM studie komt ondanks het zeer lage aantal

¹ De Valsalva manoeuvre is een methode om de obstructie van de uitstroom uit de linkerkamer te provoceren. De patiënt blaast uit, maar hierbij wordt het uitblazen tegengehouden door de mond en neus dicht te houden of te blazen in een 10 ml spuit of blaaspipje. Hierdoor komt er druk op de borst waardoor de mate van obstructie van de uitstroom vanuit de linkerkamer kan worden verergerd.^[35]

patiënten redelijk overeen met het effect op deze uitkomstmaat dat gevonden werd in de VALOR-HCM studie.

De gevonden effecten op de LVOT-gradiënt, de KCCQ-CSS score, de NYHA klasse en de NT-pro BNP waarde in beide studies waren ongeveer gelijk^[3]. En daarnaast liet de EXPLORER-HCM studie ook voor de patiënten met NYHA klasse II zien dat aan het einde van de studie er minder patiënten waren met een LVOT-gradiënt ≥ 50 mmHg^[3]. Aangezien een LVOT-gradiënt ≥ 50 mmHg een van de criteria is voor een SRT, is het de verwachting dat het effect dat gezien werd bij patiënten met ernstigere symptomen of met NYHA-klasse III ook extrapoleerbaar is naar alle patiënten met NYHA-klasse II.

Lange-termijn-effectiviteit van mavacamten in de MAVA-LTE studie

De lange-termijn-effectiviteit van mavacamten wordt onderzocht in de op dit moment nog lopende MAVA-LTE studie. De MAVA-LTE studie is een open-label enkelarmige extensiestudie waaraan patiënten konden deelnemen die de EXPLORER-HCM of de MAVERICK-HCM studie hadden voltooid. De MAVERICK-HCM studie is een fase II studie bij volwassen patiënten met HNCM en deze data werd niet meegenomen in de interim-analyse die de EMA heeft opgevraagd. Alle patiënten hadden aan het einde van de gerandomiseerde studie een wash-out periode van 8 weken en alle patiënten startten dus gelijktijdig met het gebruik van mavacamten. De geplande follow-up duur van de MAVA-LTE studie is 5 jaar. De primaire uitkomstmaat is de veiligheid. De NYHA-klasse en de LVOT-gradiënt waren secundaire uitkomstmaten in deze studie.^[3]

In de EPAR zijn de data opgenomen van een interim-analyse van de EXPLORER-HCM patiënten in de MAVA-LTE studie met als cut-off datum 31 augustus 2021. 88,7% van de patiënten met HOCM in de MAVA-LTE studie hadden minstens 48 weken mavacamten gebruikt en 14,7% van de patiënten met HOCM hadden minstens 96 weken mavacamten gebruikt. De LVOT-gradiënt in de MAVA-LTE studie daalde na het start van de behandeling vrij snel en bleef gedurende de rest van de studie vrijwel constant. Na 48 weken behandeling hadden 67,4% van de patiënten een verbetering van ten minste één NYHA-klasse. Uit de gegevens van de MAVA-LTE studie lijkt het effect van mavacamten op de LVOT-gradiënt en de NYHA-klasse ook aan te houden op de lange termijn. Er is wel enige onzekerheid of het effect op de inspanningscapaciteit aan blijft houden op de lange termijn, aangezien de pVO₂max in de MAVA-LTE studie niet gemeten wordt en deze uitkomstmaat ook niet gemeten is in de VALOR-HCM studie.^[3]

3.4

Ongunstige effecten

Tabel 4: Ongunstige effecten van mavacamten bij volwassen patiënten met HOCM.

Mavacamten ^[2, 3]	
meest frequent	Zeer vaak ($\geq 1/10$): Duizeligheid en dyspnoe. Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$): Syncope en systolische disfunctie (gedefinieerd als LVEF $< 50\%$ met of zonder symptomen).
ernstig	-

Incidentie interventie-gerelateerde ongunstige effecten

Er is geen data beschikbaar over *ernstige* interventie-gerelateerde ongunstige effecten in de EXPLORER-HCM en de VALOR-HCM studie^[3]. Aangezien de incidentie

van ernstige ongunstige effecten vertekend wordt door het optreden van ziekte-gerelateerde ongunstige effecten zoals ritmestoornissen en hartfalen, heeft het Zorginstituut besloten om enkel data te vermelden over de incidentie van interventie-gerelateerde ongunstige effecten. De gegevens van de VALOR-HCM studie werden in deze analyse niet gebruikt, omdat de duur van de dubbelblinde fase van deze studie veel korter was (16 weken) dan de EXPLORER-HCM studie.

In de EXPLORER-HCM studie had 15,4% (19/123) van de patiënten in de mavacamten groep en 14,1% (18/128) van de patiënten in de placebogroep last van interventie-gerelateerde ongunstige effecten^[3]. De meerderheid van de bijwerkingen waren mild tot matig ernstig van aard (Tabel 4)^[2]. Voor interventie-gerelateerde ongunstige effecten werd door het Zorginstituut een RR berekend^[31] van 1,10 (95% BI: 0,61; 1,99).

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege de korte follow-up duur (indirect bewijs), het lage aantal events (*optimal information size* niet behaald) en het zeer brede betrouwbaarheidsinterval (onnauwkeurigheid).

Gradeconclusie:

Het effect van mavacamten vergeleken met placebo op de kans op interventie-gerelateerde ongunstige effecten bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II of III) HOCM die onvoldoende hebben gereageerd op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor een bètablokker en een non-dihydropyridine calciumantagonist is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de EXPLORER-HCM stakten 2 (1,6%, N=123) patiënten in de mavacamten groep en 1 (0,8%, N=128) patiënt in de placebogroep de behandeling als gevolg van ongunstige effecten^[3]. De gegevens van de VALOR-HCM studie werden in deze analyse niet gebruikt, omdat de duur van de dubbelblinde fase van deze studie veel korter was (16 weken) dan de EXPLORER-HCM studie. Voor het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten werd door het Zorginstituut een RR berekend^[31] van 2,08 (95% BI: 0,19; 22,66).

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege de korte follow-up duur (indirect bewijs), het zeer lage aantal events (*optimal information size* niet behaald) en het zeer brede betrouwbaarheidsinterval (onnauwkeurigheid).

Gradeconclusie:

Het effect van mavacamten vergeleken met placebo op het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II of III) HOCM die onvoldoende hebben gereageerd op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor een bètablokker en een non-dihydropyridine calciumantagonist is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

3.4.1

Overige overwegingen

Interventie-gerelateerde ongunstige effecten in de VALOR-HCM studie

In de dubbelblinde fase van de VALOR-HCM studie hadden 9 (16,1%) patiënten in de mavacamten groep en 9 (16,4%) patiënten in de placebogroep last van interventie-gerelateerde ongunstig effecten. Tijdens de open-label extensie fase hadden 17 (15,7%) patiënten last van interventie-gerelateerde ongunstige effecten. In de VALOR-HCM studie stakten geen van de patiënten de behandeling wegens ongunstige effecten tijdens de dubbelblinde fase van het onderzoek en stakte één patiënt de behandeling als gevolg van ongunstige effecten tijdens de open-label extensiefase van het onderzoek. In de VALOR-HCM studie veroorzaakte

mavacamten relatief weinig ongunstige effecten en was het aantal stakers wegens ongunstige effecten zeer gering. Daarnaast werden er in deze studie geen nieuwe veiligheidsrisico's geïdentificeerd.

Hart-gerelateerde ongunstige effecten in de EXPLORER-HCM en VALOR-HCM studie

In de CHMP-richtlijn staat dat het noodzakelijk is voor een geneesmiddel bij hartaandoeningen dat het cardiovasculair veiligheidsprofiel van het geneesmiddel adequaat in kaart is gebracht^[16]. Om deze reden worden zowel de EXPLORER-HCM studie als de VALOR-HCM werd ook de hart-gerelateerde events bijgehouden waaronder ook het aantal ernstige hart-gerelateerde events (MACE)^[3]. Een acuut hartinfarct, een beroerte, cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname voor hartfalen waren events die werden meegeteld als een MACE^[3].

In de EXPLORER-HCM studie hadden na 38 weken behandeling 5 patiënten (N=123) in de mavacamten groep en 3 patiënten (N=128) in de placebogroep last van een MACE. Voor twee van de patiënten in de mavacamten groep was dit gedurende de wash-out periode van 8 weken. De incidentie voor MACE was 5,75 per 100 patiëntjaar in de mavacamten groep en 3,27 per 100 patiëntjaar in de placebogroep. Er werd voor MACE een RR gevonden van 1,73 (95% BI: 0,42; 7,10). De incidentie was in beide behandelgroepen laag en hierdoor was het verschil tussen mavacamten en placebo niet statistisch significant. Tijdens de dubbelblinde fase van de VALOR-HCM studie had geen van de patiënten last van een MACE en na 56 weken in de VALOR-HCM extensiefase hadden geen van de patiënten in de mavacamten groep en 2 patiënten in de placebogroep last van een MACE.^[3]

Het aantal gevallen van hartfalen, ventriculaire ritmestoornissen en atriumfibrilleren was laag in de EXPLORER-HCM studie en er waren geen significante verschillen tussen mavacamten en placebo in het optreden van hartfalen, ritmestoornissen en atriumfibrilleren. In de VALOR-HCM studie waren er meer gevallen van atriumfibrilleren in de mavacamten groep als in de placebogroep, echter betroffen dit vooral patiënten met atriumfibrilleren in de voorgeschiedenis en waren het geen nieuwe gevallen van atriumfibrilleren.^[3]

Mavacamten heeft een negatief effect op de LVEF omdat het de samentrekkingskracht van het hart verlaagd. In de studies hadden meer patiënten in de mavacamten groep een LVEF \leq 50%. Bij deze patiënten werd volgens protocol de behandeling tijdelijk gestaakt en na het staken van mavacamten keerde de LVEF terug naar de baselinewaarde. Aangezien het effect op de LVEF gerelateerd is aan het werkingsmechanisme van mavacamten en het effect reversibel is na staken van mavacamten is er besloten dat patiënten met een LVEF \leq 50% mavacamten niet mogen gebruiken en dat de dosering van mavacamten moet worden ingesteld op geleide van zowel de LVOT-gradiënt als ook de LVEF.^[2, 3]

Op basis van al deze gegevens concludeerde de EMA dat het cardiovasculair veiligheidsprofiel op dit moment voorlopig als acceptabel wordt beschouwd, maar dat er nog onzekerheid was over de cardiovasculaire veiligheid op de lange termijn. Om die reden adviseerde de EMA dat er een meta-analyse moet worden uitgevoerd met data verkregen uit de aanvullende monitoring, de lange termijnnextensiestudies en de twee observationele studies.^[3]

3.5

Ervaring

De ervaring met mavacamten is weergegeven in tabel 5. Mavacamten is onder de merknaam Camzyos® in 2023 op de markt toegelaten door de EMA^[2]. De ervaring met mavacamten is op dit moment nog beperkt. De ervaring met de standaardbehandeling is ruim.

Tabel 5: Ervaring met mavacamten

	Mavacamten
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2023) ^[2]
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC^[2].

Contra-indicaties

Mavacamten is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten die zwanger zijn en die zwanger kunnen worden. Het gebruik van mavacamten is daarnaast ook gecontra-indiceerd bij patiënten die gelijktijdig een sterke CYP3A4 remmer en een sterke CYP2C19 remmer gebruiken of bij patiënten met het fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder of patiënten met een onbekend CYP2C19 fenotype die een sterke CYP3A4 remmer gebruiken.^[2]

Specifieke groepen

Ouderen

Voor mavacamten is er geen dosisaanpassing nodig van zowel de standaarddosering als het titratieschema bij patiënten ouder dan 65 jaar.^[2]

Pediatrie patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van mavacamten bij kinderen van 0 t/m 17 jaar. Mavacamten mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege potentiële veiligheidsrisico's.^[2]

Nierfunctiestoornis

De dosering van mavacamten hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte of een matige nierfunctiestoornis. Het gebruik van mavacamten bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) is niet onderzocht en hiervoor wordt in de SmPC geen doseeradvies gegeven.^[2]

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte (Child-Pugh A) of een matige (Child-Pugh B) leverfunctiestoornis wordt gestart met een dosering van 2,5 mg een maal per dag. Het gebruik van mavacamten bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) is niet onderzocht en hiervoor wordt in de SmPC geen doseeradvies gegeven.^[2]

Zwangerschap, kinderwens en borstvoeding

Er wordt voor mavacamten geadviseerd om dit geneesmiddel niet te gebruiken tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding. Daarnaast wordt geadviseerd om mavacamten alleen voor te schrijven aan vrouwen die effectieve anticonceptie toepassen tot ten minste 6 maanden na stopzetten van de behandeling met mavacamten. Voor de start van de behandeling met mavacamten moet er een negatieve zwangerschapstest worden voorgelegd. Mavacamten moet 6 maanden voor een geplande zwangerschap worden stopgezet. Als de behandeling met mavacamten wordt gestopt vanwege een geplande zwangerschap, moet er rekening worden gehouden met een mogelijke terugkeer van LVOT-obstructie en symptoomlast.^[2]

Interacties

Mavacamten verlaagt de samentrekkingskracht van de hartspier. Bij het starten of het verhogen van de dosering van een geneesmiddel met een negatief inotroop effect op het hart moet daarom de LVEF extra worden gecontroleerd totdat een stabiele dosis of klinische respons zijn bereikt.^[2]

Mavacamten wordt in de lever gemetaboliseerd via CYP2C19 en CYP3A4. Remmers en inductoren van CYP2C19 en/of CYP3A4 kunnen de klaring van mavacamten beïnvloeden en daardoor de plasmaconcentratie van mavacamten verhogen of verlagen. Bij starten/stoppen of dosisaanpassing van remmers of inductoren van CYP2C19 of CYP3A4 kan een dosisaanpassing van mavacamten en/of extra controle van de LVEF noodzakelijk zijn. Deze dosisaanpassing is ook afhankelijk van het CYP2C19 fenotype van de patiënt. Om die reden wordt strikt geadviseerd om voor de start van de behandeling het CYP2C19 genotype van de patiënt te bepalen en anders de dosering te volgen voor trage metaboliseerders van CYP2C19. Het gebruik van mavacamten in combinatie met een sterke CYP3A4-remmer en een sterke CYP2C19-remmer is gecontra-indiceerd bij alle patiënten ongeacht het CYP2C19 fenotype. Bij trage metaboliseerders van CYP2C19 is ook het gebruik van mavacamten in combinatie met een sterke CYP3A4-remmer gecontra-indiceerd.^[2]

Waarschuwingen en voorzorgen

Mavacamten verlaagt de LVEF en kan hartfalen veroorzaken door systolische disfunctie (symptomatische LVEF < 50%). De behandeling mag niet gestart worden bij patiënten met een LVEF < 55%. Bij een ernstige intercurrente ziekte zoals een infectie of aritmie (o.a. atriumfibrilleren of een andere ongecontroleerde tachyritmie) of bij een grote hartoperatie is er een groter risico op systolische disfunctie en progressie tot hartfalen. De LVEF moet voorafgaand aan de start van de behandeling en gedurende de behandeling regelmatig worden gecontroleerd. Verschijnselen van systolische disfunctie, zoals nieuwe of verergerde dyspneu, pijn op de borst, vermoeidheid, hartkloppingen, beoedeem of verhogingen in het NT-proBNP, zijn aanleiding voor een beoordeling van de hartfunctie. Onderbreking van de behandeling met mavacamten kan nodig zijn om ervoor te zorgen dat de LVEF ≥ 50% blijft.^[2]

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van mavacamten is weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Gebruiksgemak van mavacamten

	<i>Mavacamten^[2]</i>
Toedieningswijze	Oraal
Toedieningsfrequentie	1 maal daags

Mavacamten moet dagelijks op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen. Patiënten nemen een capsule per dag. De capsule moet heel worden ingenomen met een glas water en met of zonder voedsel.^[3]

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit en veiligheid van mavacamten bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II of III) HOCM die onvoldoende gereageerd hebben op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor bètablokkers of non-dihydropyridine calciumantagonisten is onderzocht in twee dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studies (EXPLORER-HCM en VALOR-HCM). In beide studies werd mavacamten vergeleken met placebo. In de EXPLORER-HCM studie werden de inspanningscapaciteit en de kwaliteit van leven gemeten en de VALOR-HCM studie was specifiek opgezet om te kunnen onderzoeken wat het effect van mavacamten is op het voorkomen van SRT. In de VALOR-HCM studie werden om die reden dan ook alleen patiënten geïncludeerd die voldeden aan de criteria voor SRT.

Op basis van de resultaten uit de EXPLORER-HCM studie kan worden geconcludeerd dat mavacamten vergeleken met placebo mogelijk zorgt voor statistisch significante verbetering van de inspanningscapaciteit en waarschijnlijk zorgt voor een klinisch relevante verhoging van de kans op een verbetering van minstens 10 punten voor de kwaliteit van leven. Het gevonden effect op de inspanningscapaciteit was niet klinisch relevant. In de VALOR-HCM studie werd gevonden dat mavacamten vergeleken met placebo waarschijnlijk zorgt voor een klinisch relevante verlaging van de kans op invasieve behandeling.

De veiligheid van mavacamten werd onderzocht in de EXPLORER-HCM studie. Er waren zowel in de mavacamten groep als de placebogroep zeer weinig interventie-gerelateerde ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten was gering. Ook in de VALOR-HCM studie was het aantal interventie-gerelateerde effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten gering. De meeste bijwerkingen waren mild tot matig ernstig van aard. De EMA concludeerde dat de cardiovasculaire veiligheid van mavacamten voorlopig als acceptabel wordt gezien, maar gaf hierbij wel aan dat er vanwege het zeer lage aantal events in de studies onzekerheid is over de lange termijn veiligheid van mavacamten en dat aanvullend onderzoek naar cardiovasculaire veiligheid noodzakelijk is.

Mavacamten is het eerste geneesmiddel dat werkt op de hartspier en dat ten opzichte van de huidige medicatie in theorie de ziekteprogressie zou kunnen tegengaan. In de gerandomiseerde studies werden op de relatief korte termijn effecten gezien op de functionele capaciteit, de symptomen en de kwaliteit van leven, echter was het gevonden effect op de functionele capaciteit en de symptomen wel statistisch significant maar vooralsnog niet klinisch relevant. Wel is er een klinisch relevante hogere kans op een verbetering van minstens 10 punten op de kwaliteit van leven. De gemiddelde verbetering van de kwaliteit van leven in de gehele populatie lag net onder de klinische relevantiegrens van 10 punten. Daaruit kan worden afgeleid dat behandeling met mavacamten voor een deel van de patiënten niet resulteert in een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven. De huidige studies waren te kort en de patiëntaantallen te laag om te kunnen vaststellen wat het effect van mavacamten is op het verminderen van cardiovasculaire sterfte en het verminderen van de drie voornaamste complicaties van HOCM: hartfalen, hartritmestoornissen en plotselinge hartdood. In tegenstelling tot de bètablokkers, calciumantagonisten en disopyramide werkt mavacamten mogelijk niet alleen op de symptomen, maar heeft het mogelijk ook een effect op de

pathologie van de ziekte. Op dit moment is in Nederland de enige behandeloptie voor patiënten die falen op bètablokkers of calciumantagonisten een invasieve procedure waarbij door middel van myectomie of alcohol ablatie de verdikte hartspier wordt verminderd. Deze invasieve behandeling is effectief, echter is er hierbij ook een kans op complicaties en kan deze behandeling alleen worden uitgevoerd in expertisecentra waar voldoende ervaring is met de procedure. Uit de studies blijkt dat mavacamten ervoor zorgt dat minder patiënten deze invasieve behandeling hoeven te ondergaan. Er was enige onzekerheid of dit effect gold voor de hele patiëntenpopulatie aangezien in de VALOR-HCM studie alleen patiënten werden geïnccludeerd met ernstige symptomen. Uit de data uit de EXPLORER-HCM studie blijkt dat mavacamten zowel in de VALOR-HCM studie als de EXPLORER-HCM studie ervoor zorgt dat bij een groot deel van de patiënten de LVOT-obstructie dusdanig daalt dat deze onder het criterium voor SRT is en dit betekent dat deze patiënten in principe geen invasieve procedure zouden hoeven te ondergaan. Daarbij komt ook dat bij gebruik van mavacamten de NYHA-klasse daalt en dus de symptomen minder worden. Ook het effect op de kwaliteit van leven en de functionele capaciteit wijzen in het voordeel van mavacamten. Wel moet geconstateerd worden dat onbekend is wat het verschil in effect tussen SRT en mavacamten op de lange termijn, zeker in het licht dat mavacamten in principe levenslang gebruikt zal moeten worden. Op dit moment is er geen betere data beschikbaar over de lange termijneffectiviteit en over het effect op hardere uitkomstmaten. Daarnaast is er onzekerheid over de relatie tussen de surrogaat-uitkomstmaten (pVO₂max en het voorkomen van SRT) en het voorkomen van cardiovasculaire sterfte en hart-gerelateerde complicaties op de lange termijn. De beroepsgroep heeft aangegeven dat op basis van de korte termijn effecten op de LVOT-obstructie en de cardiale biomarkers, te verwachten is dat mavacamten een relevant effect heeft op de harde uitkomstmaten zoals cardiovasculaire sterfte of het voorkomen van hartfalen of atriumfibrilleren op de lange termijn. Ook zij geven aan dat het op dit moment te vroeg is om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van mavacamten op de harde uitkomstmaten en dat zij om die reden ook het lange termijn onderzoek van mavacamten kritisch zullen volgen. Het veiligheidsprofiel van mavacamten is gunstig en het veroorzaakt weinig ongunstige effecten, echter moet volgens de EMA nog wel worden bevestigd dat dit ook geldt op de lange termijn. Vooralsnog werden er in de interim-analyses van de extensiestudies geen nieuwe veiligheidsrisico's gevonden.

Op basis van het klinisch relevante effect van mavacamten op het voorkomen van SRT en het verhogen van de kans op een voor de patiënt relevante verbetering van de kwaliteit van leven en de statistisch significante verbetering van de functionele capaciteit komt het Zorginstituut tot de conclusie dat mavacamten een meerwaarde heeft bij patiënten met HOCM die niet uitkomen met de huidige standaardbehandeling. Mavacamten kan potentieel bij een groep van patiënten, die niet uitkomen met de standaard symptomatische behandeling, de LVOT-obstructie verminderen en kan ertoe leiden dat een invasieve behandeling niet noodzakelijk is en dat het eventuele risico op postoperatieve complicaties verdwijnt. Daarbij speelt ook mee dat niet alle patiënten in aanmerking komen voor een invasieve behandeling en bij deze patiënten is er nu geen verdere behandeling mogelijk. Het Zorginstituut acht het vanwege de complexiteit van de behandeling met mavacamten en de grote onzekerheden met betrekking tot de lange termijn effectiviteit en veiligheid wel noodzakelijk dat er door de beroepsgroep gepast gebruik afspraken worden opgesteld om gepast en veilig gebruik van mavacamten te kunnen garanderen.

4.2

Eindconclusie

Mavacamten voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen

patiënten met symptomatische (NYHA klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) die onvoldoende gereageerd hebben op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor bètablokkers of non-dihydropyridine calciumantagonisten. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van standaard symptomatische behandeling in het behandelen van de symptomen en de kwaliteit van leven op de korte termijn, maar wil benadrukken dat de effectiviteit op de langere termijn op harde uitkomsten als cardiovasculaire sterfte en het voorkomen van hartfalen en atriumfibrilleren zeer onzeker is. Mavacamten is het eerste geneesmiddel dat werkt op de hartspier en dat ten opzichte van de huidige medicatie in theorie de ziekteprogressie zou kunnen tegengaan. Het Zorginstituut ziet dat op dit moment dat mavacamten mogelijk een laatste redmiddel is voor een groep van patiënten die niet in aanmerking komen voor een invasieve behandeling en dat een deel van de patiënten na behandeling met mavacamten niet meer behandeld hoeven te worden met een invasieve behandeling. Om deze reden geeft het Zorginstituut nu een positief advies ondanks het ontbreken van een effect op de harde uitkomstmaten. Het Zorginstituut adviseert echter wel om gepast gebruik afspraken te maken waarin zowel start- en stopcriteria als de momenten van het evalueren van de effectiviteit van de behandeling worden opgenomen.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

N.V.T.

5.2 Nieuw advies

Mavacamten kan worden toegepast bij volwassen patiënten met hypertrofische obstructieve cardiomyopathie die onvoldoende hebben gereageerd op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor een bètablokker of non-dihydropyridine calciumantagonist. Mavacamten zorgt voor een statistisch significante verbetering van de inspanningscapaciteit en een statistisch significante vermindering van de symptomen. Daarnaast heeft mavacamten een klinisch relevant effect op het voorkomen van invasieve behandeling (septale reductietherapie) en zorgt het voor een klinisch relevante hogere kans op een voor de patiënt relevante verbetering/verbetering van minstens 10 punten op de kwaliteit van leven. Vanwege de complexiteit van de behandeling en de onzekerheden over de lange termijn effectiviteit en veiligheid moeten de gepast gebruik afspraken van de NVVC worden gehanteerd bij behandeling van patiënten met mavacamten.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in november 2023 met de volgende zoektermen:

(Mavacamten) AND (hypertrophic AND obstructive AND cardiomyopathy)

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
EXPLORER-HCM: Olivotto, 2020 ^[27] Spertus, 2021 ^[28] Subgroep/exploratieve analyses	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase III studie FU: 30 weken	251 Mavacamten: 123 Placebo: 128	Patiënten ≥ 18 jaar met HOCM. Patiënten hadden onverklaarbare linkerkamer hypertrofie met een maximale dikte van linkerkamerwand ≥ 15 mm (≥ 13 mm bij erfelijke HCM), een LVOT-gradiënt ≥ 50 mmHg in rust, na de Valsalva manoeuvre en na inspanning, een LVEF $\geq 55\%$ en NYHA-klasse II of III.	Mavacamten: 1 dd 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg. Placebo	Primair: Percentage respons (een toename van pVO ₂ max $\geq 1,5$ ml/kg/min en NYHA-klasse verlaging ≥ 1 of een toename van pVO ₂ max $\geq 3,0$ ml/kg/min en geen verslechtering van NYHA-klasse) Secundair: Inspanningscapaciteit (pVO ₂ max), kwaliteit van leven (KCCQ-CSS score) en veiligheid	

<p>VALOR-HCM: Desai, 2022^[23] Desai, 2023 (1)^[30] Desai, 2023 (2)^[29]</p>	<p>Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase III studie FU: 16 weken</p> <p>Rolover extensiestudie bestaande uit twee fasen:</p> <p>Dosisblinde fase: 16 weken</p> <p>Open-label fase: 24 weken</p> <p>Totale FU (dubbelblind + extensie): 56 weken</p>	<p>112 Mavacamten: 56 Placebo: 56</p>	<p>Patiënten \geq 18 jaar met HOCM. Patiënten hadden onverklaarbare linkerkamer hypertrofie met een maximale dikte van linkerkamerwand \geq15 mm (\geq13 mm bij erfelijke HCM), een LVOT-gradiënt \geq 50 mmHg in rust, na de Valsalva manoeuvre en na inspanning, een LVEF \geq 60% en NYHA-klasse III of IV met (bijna) syncope na inspanning. Patiënten moesten dyspnoe of pijn op de borst hebben ondanks het gebruik van bètablokkers, calciumantagonisten en/of disopyramide in de maximaal tolereerbare dosering. Patiënten moesten daarnaast voldoen aan de criteria voor septale reductietherapie (SRT) en moesten bereid zijn om een SRT te ondergaan.</p>	<p>Mavacamten: 1 dd 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg.</p> <p>Placebo</p>	<p>Primair: Voorkomen van SRT (percentage patiënten die voldoet aan criteria voor SRT [LVOT \geq 50 mmHg in rust, na de Valsalva manoeuvre en na inspanning en NYHA-klasse III of NYHA II met syncope na inspanning] of die SRT heeft ondergaan)</p> <p>Secundair: Kwaliteit van leven (KCCQ-CSS score) en veiligheid</p>	
<p>Ter ondersteuning: MAVA-LTE Interim analyse data uit EPAR^[3]</p>	<p>Dosisblinde, enkelarmige, multicenter fase II/III extensiestudie FU: 5 jaar</p> <p>Data cut-off interim-analyse: 31 augustus 2021</p>	<p>275 HOCM: 231 HNCM: 44</p>	<p>Patiënten die eerder meededen aan de EXPLORER-HCM en de MAVERICK-HCM studie. Dit waren volwassenen patiënten met HOCM en HNCM.</p>	<p>Mavacamten: 1 dd 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg.</p>	<p>Werkzaamheid en veiligheid (Lange termijn)</p>	<p>De studie is nog niet gepubliceerd. De gegevens van deze studie zijn afkomstig uit de EPAR. Op de data cut-off van de interim analyse had 88,1% van de patiënten met HOCM een follow-up van minstens 48 weken bereikt en 14,7% van de patiënten met HOCM een follow-up van minstens 96 weken bereikt.</p>

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Tian, 2023 ^[36] (EXPLORER-CN)	Gerandomiseerde dubbelblinde fase III studie waarin mavacamten werd vergeleken met placebo bij Chinese patiënten met symptomatische HOCM. In deze studie werden alleen Chinese patiënten geïncludeerd en hierdoor is de patiëntenpopulatie van deze studie mogelijk minder representatief voor de Nederlandse patiëntenpopulatie. In deze studie werd de KCCQ-score wel gemeten, echter is niet het percentage patiënten bepaald met een verbetering van de KCCQ-CSS score van minstens 10 punten. Om deze redenen werd deze studie geëxcludeerd.
Ho, 2020 ^[37] (MAVERICK-HCM)	Voldoet niet aan PICO. Gerandomiseerde dubbelblinde fase II studie waarin mavacamten werd vergeleken met placebo bij patiënten met symptomatische HNCM. Aangezien dit patiënten betreft met HNCM en niet HOCM werd deze studie geëxcludeerd.
Heitner, 2019 ^[38] (PIONEER-HCM)	Voldoet niet aan PICO. Enkelarmige open-label fase II studie van mavacamten bij patiënten met HOCM. Dit betreft een open-label studie zonder controlegroep en is om die reden geëxcludeerd.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[2]	2023	Samenvatting van de productkenmerken Mavacamten
EMA ^[3]	2023	European Public Assessment Report (EPAR) Mavacamten
VKGN, NVVC en NVK ^[5]	2019	Genetische diagnostiek en erfelijkheidsadvisering bij Hypertrofische Cardiomyopathie (HCM)
ESC ^[6]	2014	Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy
ESC ^[1]	2023	Guidelines for the management of cardiomyopathies
EMA ^[16]	2017	Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Explorerer-HCM ^[27]		VALOR-HCM ^[23]	
	Mavacamten	Placebo	Mavacamten	Placebo
Behandelgroep				
Aantal patiënten	123	128	56	56
Vrouw, aantal (%)	57 (46,3%)	45 (35,2%)	27 (48,2%)	28 (50,0%)
Leeftijd (jaar), gemiddeld (± SD)	58,5 ± 12,2	58,5 ± 11,8	59,8 ± 14,18	60,9 ± 10,55
BMI (kg/m ²), gemiddeld (± SD)	29,7 ± 4,85	29,2 ± 5,61	29,25 ± 4,79	31,89 ± 6,18
NYHA klasse, aantal (%)				
II	88 (71,5%)	95 (74,2%)	4 (7,1%)	4 (7,1%)
III	35 (28,5%)	33 (25,8%)	51 (91,1%)	52 (92,9%)
IV	0	0	1 (1,8%)	0
Ziekte duur van HOCM na diagnose (jaar), gemiddeld (± SD)	7,0 ± 7,2	7,0 ± 6,6	7,51 ± 9,40	6,65 ± 7,38
Positieve test voor (mogelijk) pathogene genetische variant van HCM, aantal/totaal aantal getest (%)	28/90 (31%)	22/100 (22%)	12/56 (21,4%)	8/56 (14,3%)
Hartfrequentie (slagen/minuut), gemiddeld (± SD)	63 ± 10,1	62 ± 10,6	64,1 ± 10,33	63,0 ± 9,77
Systolische bloeddruk (mmHg), gemiddeld (± SD)	128,4 ± 16,18	128,4 ± 14,57	130,4 ± 16,52	131,2 ± 16,63
Diastolische bloeddruk (mmHg, gemiddeld (± SD)	75,5 ± 10,76	76,1 ± 9,87	74,0 ± 10,52	74,2 ± 8,85
pVO ₂ (ml/kg/minuut), gemiddeld (± SD)	18,9 ± 4,9	19,9 ± 4,9	-	-
LVEF (%), gemiddeld (± SD)	74 ± 5,8	74 ± 5,9	67,9 ± 3,8	68,3 ± 3,2
LVOT gradiënt in rust (mmHg), gemiddeld (± SD)	52 ± 29,4	51 ± 31,9	51,2 ± 31,4	46,3 ± 30,5
LVOT gradiënt na Valsalva manoeuvre (mmHg), gemiddeld (± SD)	72 ± 31,7	74 ± 32,0	75,3 ± 30,8	76,2 ± 29,9
LVOT gradiënt na inspanning (mmHg), gemiddeld (± SD)	86 ± 34,3	84 ± 35,7	82,5 ± 34,7	85,2 ± 37,0
Maximale dikte van de linkerkamerwand (mm), gemiddeld (± SD)	20 ± 3,7	20 ± 3,3	20,2 ± 3,3	19,5 ± 2,8
Linker atrium volume index (ml/m ²)	40 ± 12,1	41 ± 13,8	41,3 ± 16,4	40,9 ± 15,2
Diameter van het linker atrium (mm)	42 ± 5	42 ± 6	-	-
NT-proBNP (ng/l), mediaan (IQR)	784 (373,0-1759,5)	648 (354,0-1360,0)	724 (291-1913)	744 (275-1196)
hs-cTnI (ng/l), mediaan (IQR)	10,6 (5,0-23,6)	10,0 (5,0-22,0)	17,3 (7,0-31,6)	12,9 (6,1-26,0)
KCCQ-CSS score (punt), gemiddeld (± SD)	71,1 ± 16,33	70,6 ± 19,08	69,54 ± 16,33	65,56 ± 19,92
HCMSQ SoB domeinscore (punt), gemiddeld (± SD)	4,9 ± 2,48	4,5 ± 3,24	-	-

Medicatie voor hypertrofische cardiomyopathie, aantal (%)				
Bètablokker	94 (76,4%)	95 (74,2%)	45 (80,4%)	40 (71,4%)
Non-dihydropyridine calciumantagonist	25 (20,3%)	17 (13,3%)	16 (28,6%)	23 (41,1%)
Geen bètablokker of non-dihydropyridine calciumantagonist	4 (3,3%)	16 (12,5%)	3 (5,4%)	4 (7,1%)
Medische voorgeschiedenis, aantal (%)				
Familieleden met HCM	33 (26,8%)	36 (28,1%)	17 (30,4%)	15 (27,3%)
Septale reductietherapie (SRT)	11 (8,9%)	8 (6,3%)	1 (1,8%)	2 (3,6%)
Implanteerbare cardioverter (ICD) of pacemaker	27 (22,0%)	29 (22,7%)	9 (16,1%)	10 (18,2%)
Atriumfibrilleren	12 (9,8%)	23 (18,0%)	11 (19,6%)	8 (14,3%)
Hypertensie	57 (46,3%)	53 (41,4%)	36 (64,3%)	34 (60,7%)
Hyperlipidemie	27 (22%)	39 (30,5%)	-	-
Coronaire vaatziekte	12 (9,8%)	6 (4,7%)	-	-
Obesitas	15 (12,2%)	14 (10,9%)	-	-
Diabetes Type 2	6 (4,9%)	7 (5,5%)	-	-
Astma	17 (13,8%)	11 (8,6%)	-	-
COPD	2 (1,6%)	3 (2,3%)	-	-
Etniciteit (%)				
Kaukasisch	115 (93,5%)	114 (89,1%)	48 (85,7%)	52 (92,9%)
Afrikaanse afkomst	1 (0,8%)	5 (3,9%)	3 (5,4%)	0
Aziatisch	4 (3,3%)	2 (1,6%)	2 (3,6%)	0
Overig	0	1 (0,8%)	0	1 (1,8%)
Onbekend	3 (2,4%)	6 (4,7%)	3 (5,4%)	3 (5,4%)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
EXPLORER-HCM	+	+	+	+	+	+	+
VALOR-HCM	+	+	+	+	+	+	+

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking mavacamten versus standaard symptomatische behandeling bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) die onvoldoende hebben op of een contra-indicatie of tolerantie hebben voor bètablokkers en non-dihydropyridine calciumantagonisten: GRADE evidence profiel.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	mavacamten	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Inspanningscapaciteit (klinische relevantiegrenzen: onbekend (standaard klinische relevantiegrenzen SMD -0,5 en +0,5)) (follow up: 30 weken; vastgesteld met: maximale zuurstofopname (pVO2max))												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	N=120 Verandering t.o.v. baselinewaarde: +1,4 ml/kg/min (95% BI: 0,84;1,96)	N=120 Verandering t.o.v. baselinewaarde: -0,05 ml/kg/min (95% BI: -0,58;-0,48)	-	SMD 0,47 SD hoger (0,22 hoger tot 0,72 hoger)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Het voorkomen van invasieve behandeling (SRT) (klinische relevantiegrenzen: onbekend (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25)) (follow up: 16 weken; vastgesteld met: het percentage patiënten dat voldeed aan criteria voor SRT of ervoor koos om SRT te ondergaan)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet ernstig	niet gevonden	10/56 (17,9%)	43/56 (76,8%)	RR 0,22 (0,13 tot 0,40)	599 minder per 1.000 (van 668 minder tot 461 minder)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (KCCQ-CSS score) (klinische relevantiegrenzen: onbekend (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25)) (follow up: 30 weken; vastgesteld met: het percentage patiënten met een verbetering van de KCCQ-CSS score ≥ 10 punten)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	Verbetering ≥ 10 punten 48/92 (52,2%)	Verbetering ≥ 10 punten 27/88 (30,7%)	RR 1,70 (1,14 tot 2,46)	215 meer per 1.000 (van 52 meer tot 448 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Incidentie interventie-gerelateerde ongunstige effecten (klinische relevantiegrenzen: geen (standaard klinische relevantie grenzen RR 0,75 en 1,25)) (follow up: 30 weken)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^e	zeer ernstig ^f	niet gevonden	19/123 (15,4%)	18/128 (14,1%)	RR 1,10 (0,61 tot 1,99)	14 meer per 1.000 (van 55 minder tot 139 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (klinische relevantiegrenzen: geen (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25)) (follow up: 30 weken)

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	mavacamten	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig*	zeer ernstig [†]	niet gevonden	2/123 (1,6%)	1/128 (0,8%)	RR 2,08 (0,19 tot 22,66)	8 meer per 1.000 (van 6 minder tot 169 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; MD: Gemiddeld verschil; RR: Relatief risico; SMD: Gestandaardiseerd gemiddeld verschil; SRT: Septale reductietherapie; KCCQ-CSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Complete System Score; pVO2max: maximale zuurstofopname.

Uitleg

- Op dit moment is onvoldoende wetenschappelijk bewijs wat de precieze relatie is tussen de maximale zuurstofopname en mortaliteit en morbiditeit voor patiënten met HOCM. Daarom is er sprake van indirect bewijs.
- Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van 0,5. Het gevonden effect is daardoor onnauwkeurig.
- De follow-up duur van de VALOR-HCM voldeed niet aan de eis van de CHMP-richtlijn van 6 maanden. Hierdoor is er enige onzekerheid over het effect van mavacamten vergeleken met placebo op het voorkomen van SRT op de lange termijn. Daarnaast komt de studiepopulatie niet geheel overeen met de patiëntenpopulatie uit de PICO. In de VALOR-HCM studie werden vooral patiënten met NYHA-klasse III geïncludeerd en relatief weinig patiënten met NYHA-klasse II. In deze studie werd er geen verschil gevonden in het aantal patiënten dat besloot om een SRT te ondergaan en in de extensiestudie werd aangegeven dat het daardoor niet mogelijk was om te kijken naar het verschil in effectiviteit tussen mavacamten en SRT. Om die reden is nu nog onvoldoende duidelijk wat het precieze belang is van het voorkomen van SRT. Vanwege deze redenen is er sprake van indirect bewijs.
- Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van 1,25. Het gevonden effect is daardoor onnauwkeurig.
- De follow-up duur van de EXPLORER-HCM studie voldeed niet aan de eis van de CHMP-richtlijn. De CHMP heeft in de EPAR geconcludeerd dat er aanvullend onderzoek nodig is om de cardiovasculaire veiligheid van mavacamten te kunnen beoordelen. Hierdoor is er enige onzekerheid over het effect van mavacamten vergeleken met placebo op de ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten op de lange termijn.
- Het aantal events is erg laag en daardoor wordt de optimal information size niet bereikt. De schattingen zijn daardoor erg onzeker. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist daarnaast ook de klinische relevantiegrens van 1,25. Het gevonden effect is daardoor zeer onnauwkeurig.

Literatuur

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023; 44: 3503-626.
2. EMA. SPC Camzyos. 2023. Geraadpleegd op 2-11-2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/camzyos-epar-product-information_nl.pdf.
3. EMA. Camzyos: EPAR - Public Assessment Report. 2023. Geraadpleegd op 2-11-2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/camzyos-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. Braunwald E, Saberi S, Abraham TP, et al. Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2023; 44: 4622-33.
5. VKGN, NVVC and NVK. Genetische diagnostiek en erfelijkheidsadvisering bij Hypertrofische Cardiomyopathie (HCM). 2019. Geraadpleegd op 22-11-2023 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/hypertrofische_cardiomyopathie_hcm/startpagina_hypertrofische_cardiomyopathie_hcm.html.
6. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2733-79.
7. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020; 142: e558-e631.
8. Hassink RJ, Grosfeld MJ, Marcelis C, et al. Hypertrofische cardiomyopathie: van diagnostiek naar preventie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 1181-4.
9. Dockum WG, Doevendans PAFM, van Rossum AC, et al. Hypertrofische cardiomyopathie: een genetisch overdraagbare hartziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 705-12.
10. Trivedi DV, Adhikari AS, Sarkar SS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and the myosin mesa: viewing an old disease in a new light. *Biophys Rev* 2018; 10: 27-48.
11. NVVC. Hartwijzer: cardiomyopathie. 2023. Geraadpleegd op 22-11-2023 via <https://www.hartwijzer.nl/cardiomyopathie>.
12. taal Miid. Hypertrofische cardiomyopathie. 2023. Geraadpleegd op 22-11-2023 via <https://www.patienteninformatietool.nl/hypertrofische-cardiomyopathie/>.
13. hartafwijkingen Pa. Hypertrofe Cardiomyopathie (HOCM). 2023. Geraadpleegd op 22-11-2023 via <https://aangeborenhartafwijking.nl/hartafwijkingen/hypertrofe-cardiomyopathie-hocm/>.
14. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. Boston Massachusetts: Brown & Co, 1994.
15. van Driel B, Asselbergs FW, de Boer RA, et al. Hypertrofische cardiomyopathie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2019; 163: D2790.
16. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. 2017. Geraadpleegd op 28-10-2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf.

17. Mikic L, Ristic A, Markovic Nikolic N, et al. The Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59.
18. Desai MY, Bhonsale A, Patel P, et al. Exercise echocardiography in asymptomatic HCM: exercise capacity, and not LV outflow tract gradient predicts long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 26-36.
19. Finocchiaro G, Haddad F, Knowles JW, et al. Cardiopulmonary responses and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: a potential role for comprehensive noninvasive hemodynamic assessment. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 408-18.
20. Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 1022-31.
21. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 390-414.
22. DeVries JH, Irs A and Hillege HL. The European Medicines Agency assessment of mavacamten as treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy in adult patients. *Eur Heart J* 2023; 44: 3492-4.
23. Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 95-108.
24. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1245-55.
25. Nassif M, Fine JT, Dolan C, et al. Validation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2022; 10: 531-9.
26. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, et al. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2379-90.
27. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396: 759-69.
28. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 2467-75.
29. Desai MY, Owens A, Wolski K, et al. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 56 Results From the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 968-77.
30. Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Dose-Blinded Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Outcomes Through 32 Weeks. *Circulation* 2023; 147: 850-63.
31. Review Manager 5 (RevMan 5) [Computer Program]. Version 5.4. Copenhagen, The Cochrane Collaboration 2020.
32. Reaney M, Allen V, Sehnert AJ, et al. Development of the Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ): A New Patient-Reported Outcome (PRO) Instrument. *Pharmacoecoon Open* 2022; 6: 563-74.
33. Maron MS, Rowin EJ and Maron BJ. Is surgical myectomy challenged by emergence of novel drug therapy with mavacamten? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2022; 30: 11-8.
34. Ommen SR. Cardiac Myosin Inhibitors for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Where Are We on the Hype Cycle? *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 109-10.
35. Srivastav S, Jamil RT and Zeltser R. Valsalva Maneuver. In: (eds). Valsalva Maneuver. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Radia Jamil

declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
Disclosure: Roman Zeltser declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC., 2023. pagina's.

36. Tian Z, Li L, Li X, et al. Effect of Mavacamten on Chinese Patients With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: The EXPLORER-CN Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 957-65.
37. Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, et al. Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2649-60.
38. Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, et al. Mavacamten Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical Trial. *Ann Intern Med* 2019; 170: 741-8.



Budgetimpactanalyse van Mavacamten (Camzyos®) voor de behandeling van symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Definitief | 16 januari 2024

Colofon

Zaaknummer	2022018209
Volgnummer	2023047990
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. dr. C.S.W. Sweegers Dhr. dr. M. El Alili
Afdeling Team	Sector Zorg, Team Geneesmiddelen Geneesmiddelen
Fabrikant	Bristol-Myers Squibb BV

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	5
2.1	Aantal patiënten	5
2.2	Substitutie	7
2.3	Kosten per patiënt per jaar	7
2.4	Aannames	7
3	Budgetimpactanalyse	8
3.1	Budgetimpact: alleen geneesmiddelkosten	8
4	Conclusie	9
5	Referenties	10

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als Mavacamten (Camzyos®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Mavacamten is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met symptomatische (New York Heart Association (NYHA) klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.¹

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Hypertrofische cardiomyopathie (HCM) is de meest voorkomende erfelijke hartaandoening. Obstructieve HCM is een chronische, progressieve ziekte die wordt gekenmerkt door linkerventrikel (LV)-hypertrofie (verdikking van de wand van het linkerventrikel) die niet kan worden verklaard door een andere hart-, systeem- of stofwisselingsziekte. HCM is onder te verdelen in obstructieve HCM (HOCM) en HCM zonder obstructie van de bloeddorstroming vanuit het hart naar de aorta.

Het medische beleid bij HCM is gericht op het reduceren van klachten van de patiënt en risicostratificatie voor plotse hartdood. Daarnaast is onderzoek naar de onderliggende etiologie, inclusief genetische diagnostiek belangrijk. HCM is (nog) niet te genezen. Voor HCM zonder obstructie bestaat de behandeling uit medicijnen. Patiënten met symptomen bij HOCM worden in eerste instantie behandeld met medicatie; bijvoorbeeld bètablokkers, calciumantagonisten en/of disopyramide. Bij persisterende klachten onder optimale medicamenteuze therapie bestaat er een indicatie voor septale reductietherapie, dit kan chirurgisch door middel van een myectomie of door een alcohol septum ablatie.

Mavacamten is het eerste middel in een nieuwe klasse van selectieve cardiale myosineremmers.

Volgens de beroepsgroep heeft mavacamten een plaats bij de behandeling van patiënten met HOCM en kan dit middel toegevoegd worden aan de huidige standaardbehandeling. Op dit moment wordt ongeveer 40-70% van de HCM patiënten behandeld met een bètablokker, 5-30% met een niet-dihydropyridine calciumantagonist, 0-18% met een combinatie van een bètablokker en een niet-dihydropyridine calciumantagonist en ontvangt 0-2% disopyramide.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Prevalentie HCM

Voor het vaststellen van de prevalentie van HCM gaat het Zorginstituut uit van recent gepubliceerde studie. In de studie van Massera et al.² werden verschillende studies over de prevalentie van HCM samengevat. De leeftijd van de gescreende personen in de verschillende studies liep uiteen van 20 tot en met 84 jaar oud. De auteurs concludeerden dat een prevalentie van HCM van 0,2% een prevalentie is die wereldwijd gehanteerd kan worden. De beroepsgroep en de registratiehouder geven aan dat de prevalentie van 0,2% geen weergave is van de prevalentie gediagnosticeerde HCM patiënten, maar van de prevalentie van HCM als geheel. Beiden geven aan dat deze prevalentie zorgt voor een overschatting van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met mavacamten. Namelijk, niet alle personen met een klinische expressie van HCM hebben symptomen, en zijn dus ook niet eerder bij een cardioloog geweest, of komen in aanmerking voor behandeling met medicatie. Gezien de grote variatie in verschillende prevalentie cijfers van HCM, rekent het Zorginstituut in dit geval met twee prevalentiecijfers. De eerdergenoemde 0,2% als bovengrens en een gewogen gemiddelde prevalentie van 0,058% op basis van drie Europese landen uit de Massera et al.² studie.

Obstructieve HCM

Een volgende stap in de berekening betreft het onderscheid tussen HOCM en niet-obstructieve HCM. De beroepsgroep schat in dat in Nederland ongeveer 31% van de patiënten de obstructieve variant (HOCM) heeft. Van dit percentage zal in deze BIA worden uitgegaan. Er zijn studies waar een hoger percentage wordt gevonden,³ maar omdat dit percentage sterk afhankelijk is van de diagnostiek die wordt uitgevoerd lijkt het percentage van de beroepsgroep een realistischere inschatting te geven van de Nederlandse praktijksituatie.

NYHA klasse

De werkzaamheid en veiligheid van mavacamten bij volwassen patiënten met symptomatische HOCM is onderzocht in de gerandomiseerde fase 3 studie, EXPLORER-HCM.⁴ In de dubbel-geblindeerde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, internationale EXPLORER-HCM studie zijn 251 volwassen patiënten geïncludeerd met NYHA klasse II en III obstructieve HCM, een LVEF $\geq 55\%$, en Valsalva LVOT (Left Ventricular Outflow Tract) piek gradiënt ≥ 50 mmHg in rust of met provocatie.

Naar verwachting zal mavacamten in Nederland, in navolging van de fase 3 studie, enkel bij patiënten met NYHA klasse II en III ingezet worden. De beroepsgroep schat in dat dit ongeveer 39% van alle patiënten met HCM in Nederland zal zijn.

Linker Ventrikel Ejectie Fractie (LVEF)

Naar verwachting zal mavacamten ook in Nederland enkel bij patiënten met een LVEF $\geq 55\%$ worden ingezet. De beroepsgroep schat in dat dit ongeveer 89% van de hierboven berekende groep patiënten met NYHA klasse II en III zal zijn.

Marktpenetratie

De registratiehouder heeft onderzoek gedaan naar de geschatte marktpenetratie van mavacamten in vijf Europese landen. Op basis hiervan is de marktpenetratie als

volgt ingeschat: 11% in 1 jaar, 32% in 2 jaar en 51% in 3 jaar. Deze percentages zijn door de registratiehouder besproken met de beroepsgroep. Zij geven aan dat de marktpenetratie in Nederland mogelijk iets lager uitvalt; zij komen tot de volgende percentages: 11%, 25% en 40% na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. Het Zorginstituut stelt vast dat de hierboven genoemde schattingen (op basis van marktonderzoek en de beroepsgroep) vrij dicht bij elkaar liggen. Er zal in deze BIA uitgegaan worden van het gemiddelde van deze getallen: 11%; 29% en 46%.

Samenvatting

Op basis van de getallen hierboven kunnen de volgende twee berekeningen worden gemaakt:

1. $14.502.546 \text{ volwassen Nederlanders}^5 \times 0,20\% \text{ (prevalentie HCM)} \times 31\% \text{ (heeft HOCM)} \times 39\% \text{ (heeft NYHA klasse II of III)} \times 89\% \text{ (heeft LVEF} \geq 55\%) = 3.121 \text{ patiënten}$. Na toepassing van de marktpenetratie percentages komt dit neer op **343** patiënten in jaar 1; **889** patiënten in jaar 2 en **1.420** patiënten in jaar 3.
2. $14.502.546 \text{ volwassen Nederlanders}^5 \times 0,058\% \text{ (prevalentie HCM)} \times 31\% \text{ (heeft HOCM)} \times 39\% \text{ (heeft NYHA klasse II of III)} \times 89\% \text{ (heeft LVEF} \geq 55\%) = 908 \text{ patiënten}$. Na toepassing van de marktpenetratie percentages komt dit neer op **100** patiënten in jaar 1; **258** patiënten in jaar 2 en **412** patiënten in jaar 3.

Uit een overleg van het Zorginstituut met leden van de beroepsgroep blijkt dat de aantallen uit berekening 1 mogelijk aan de hoge kant zijn. De beroepsgroep schat dat er jaarlijks zo'n 150 à 225 patiënten in aanmerking komen voor invasieve behandeling. Het Zorginstituut kiest er daarom ook voor om een tweede berekening, als ondergrens, uit te voeren die meer in lijn is met de reacties van de beroepsgroep en de registratiehouder. Verder zijn er signalen dat er steeds meer bewustwording ontstaat voor aandoeningen als HCM. Dit zorgt mogelijk voor een bredere inzet van diagnostisch onderzoek waardoor mogelijk ook vaker de diagnose HCM gesteld wordt – en er dus meer patiënten in aanmerking komen voor mavacamten. Het Zorginstituut merkt op dat het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor mavacamten ergens ligt tussen 908 en 3.121 patiënten.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met mavacamten

Aanname	Aantal patiënten¹	Aantal patiënten²
Aantal volwassen Nederlanders	14.502.546	14.502.546
Waarvan met HCM	29.005	8.411
Waarvan patiënten met HOCM (31%)	8.992	2.608
Waarvan patiënten met NYHA II of III (39%)	3.507	1.017
Waarvan patiënten met LVEF $\geq 55\%$ (89%)	3.121	905
Waarvan patiënten die starten met mavacamten in jaar 1, 2 en 3 (marktpenetratie 11%; 29% en 46%)	Jaar 1: 343 Jaar 2: 889 Jaar 3: 1.420	Jaar 1: 100 Jaar 2: 258 Jaar 3: 412

1) Prevalentie van 0,2%, 2) Prevalentie van 0,058%

2.2 Substitutie

Er is geen sprake van substitutie omdat mavacamten in aanvulling op de huidige standaardbehandeling wordt gegeven.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Mavacamten komt beschikbaar als harde capsules van 2,5 mg, 5 mg, 10 mg en 15 mg. Mavacamten wordt eenmaal daags oraal ingenomen in een aanbevolen startdosering van 5 mg per dag. De dosering kan vier, acht en twaalf weken na het begin van de behandeling en elke daaropvolgende 12 weken aangepast worden nadat de patiënt is beoordeeld op klinische respons. Verder dient genotypering van patiënten voor cytochroom P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) te worden uitgevoerd om de juiste startdosering mavacamten te bepalen. Bij patiënten bij wie de behandeling wordt gestart voordat het CYP2C19-fenotype is bepaald, moet de doseringsinstructies voor trage metaboliseerders worden gevolgd totdat het CYP2C19-fenotype is bepaald.¹ Deze kosten (€84,25 per genotype test) worden niet meegenomen in de BIA omdat deze buiten het farmaciebudget vallen. De kosten zijn voor alle doseringen gelijk; in deze BIA hoeft daarom geen correctie uitgevoerd te worden op basis van de dosering.

De apotheekinkoopprijs (AIP) bedraagt €1.341,55 per 28 capsules (voor alle sterktes). De prijs per capsule bedraagt €47,91. De kosten per jaar komen op **€17.488,06** per patiënt. De behandeling met mavacamten is in principe chronisch.

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen. Er wordt verder uitgegaan van 100% therapietrouw.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Mavacamten zal in de Nederlandse praktijk worden ingezet bij patiënten met dezelfde kenmerken als in de EXPLORER-HCM studie.
- Mavacamten substitueert geen behandeling, maar geldt als aanvulling op de huidige behandeling.
- 31% van de patiënten heeft HOCM.
- 39% van de patiënten heeft NYHA klasse II of III.
- 89% van de patiënten heeft een LVEF \geq 55% .
- De behandeling met mavacamten is chronisch.

3 Budgetimpactanalyse

3.1 Budgetimpact: alleen geneesmiddelkosten

In tabellen 2 en 3 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer mavacamten aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie behandeling van symptomatische HOCM.

In de tabellen zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 2: Raming van de totale kosten van de toevoeging van mavacamten aan het behandelarsenaal voor patiënten met HOCM met gebruik van een prevalentie van 0,20%

	aantal patiënten	kosten per patiënt	totaal
jaar 1	343	€ 17.488	€ 5.998.405
jaar 2	889	€ 17.488	€ 15.546.888
jaar 3	1.420	€ 17.488	€ 24.833.049

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van mavacamten aan het behandelarsenaal voor patiënten met HOCM met gebruik van gewogen gemiddelde prevalentie van 0,058%

	aantal patiënten	kosten per patiënt	totaal
jaar 1	100	€ 17.488	€ 1.748.806
jaar 2	258	€ 17.488	€ 4.511.920
jaar 3	412	€ 17.488	€ 7.205.082

4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse maakt een schatting van de potentiële meerkosten van vergoeding van mavacamten (Camzyos®) bij de behandeling van symptomatische HOCM.

Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie tussen de 412 en 1.420 patiënten behandeld zullen worden met mavacamten. Een heel jaar behandelen met mavacamten kost €17.488 per patiënt per jaar. De totale kosten komen daarmee uit op €7,2 miljoen tot €24,8 miljoen in het derde jaar na marktintroductie.

Er bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat daadwerkelijk met mavacamten behandeld zal worden. De invloed hiervan is onderzocht door twee scenario's te presenteren.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 15 januari 2024.

5 Referenties

- 1 EMA. Samenvatting van Productkenmerken mavacamten (Camzyos®).
- 2 Massera, D., Sherrid, M. V., Maron, M. S., Rowin, E. J., & Maron, B. J. How common is hypertrophic cardiomyopathy... really?: Disease prevalence revisited 27 years after CARDIA. *International Journal of Cardiology*. 2023;382:64-67
- 3 Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114(21):2232-9.
- 4 Olivotto, I., Oreziak, A., Barriales-Villa, R., et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;12;396 (10253): 759-769.
- 5 Centraal Bureau voor Statistiek (CBS). Bevolking; geslacht, leeftijd en burgerlijke staat, 1 januari 2021. <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/7461BEV/table?fromstatweb> Geraadpleegd in april 2023.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor mavacamten (Camzyos®) bij de behandeling van symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 16 januari 2024

Inhoudsopgave

Colofon	4
Samenvatting	5
Afkortingen	9
1 Inleiding	10
1.1 Geregistreerde indicatie	10
1.2 Aandoening en verloop van de ziekte	10
1.3 Epidemiologie	10
1.4 Onderzoeksvraag	10
1.5 Literatuurstudie	10
2 Methoden	12
2.1 PICO 12	
2.2 Modelsettings	14
2.3 Inputgegevens	15
2.3.1 Transities tussen gezondheidstoestanden	15
2.3.2 Utiliteiten	23
2.3.3 Kosten	25
2.3.4 Modelaannames	33
2.4 Validatie	35
2.4.1 Validatie van het conceptuele model	35
2.4.2 Validatie van de input data	35
2.4.3 Technische validatie	35
2.4.4 Output validatie	36
2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses	36
2.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)	36
2.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)	36
2.5.3 Scenarioanalyses	36
2.5.4 Value Of Information (VOI) analyse	39
3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse	40
3.1 Ziektelast	40
3.2 Incrementele en totale effecten	40
3.3 Incrementele en totale kosten	41
3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's	42

3.5	Gevoeligheidsanalyses	42
3.5.1	Deterministische gevoeligheidsanalyses	42
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)	42
3.5.3	Scenarioanalyses	43
3.5.4	Value Of Information (VOI) analyse	46
4	Discussie en Conclusies	47
5	Referenties	49
	Bijlage 1: Klinische studies	51
	Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse	52
	Bijlage 3: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses	55

Colofon

Zaaknummer	2022018209
Volgnummer	2023044158
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. dr. M. El Alili
Afdeling	Sector Zorg, Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Bristol-Myers Squibb BV

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van Mavacamten (Camzyos®) in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat Zorginstituut Nederland zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (quality adjusted life year): een extra levensjaar met optimale kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Mavacamten (Camzyos®) is geïndiceerd voor symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van 30 weken zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 41 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse is mavacamten + bètablokkers en/of niet-dihydropyridine calciumantagonisten vergeleken met Bètablokkers en/of niet-dihydropyridine calciumantagonisten. Hierna naar verwezen als mavacamten + standaardbehandeling en standaardbehandeling, respectievelijk.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 14,04 QALYs per patiënt door inzet van mavacamten. Bij standaardbehandeling is dit 10,79 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 3,25 QALYs per patiënt ten opzichte van standaardbehandeling.

Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 16,92 door inzet van mavacamten. Bij standaardbehandeling zijn dit 13,59

levensjaren. De totale incrementele gezondheidswinst is 3,34 levensjaren per patiënt ten opzichte van standaardbehandeling.

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €228.793 voor mavacamten + standaardbehandeling en €179.968 voor standaardbehandeling. De incrementele kosten per patiënt bedragen €48.825. Deze incrementele kosten worden met name gedreven door kosten voor mavacamten en een besparing in de kosten voor mantelzorg.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €14.638 per gewonnen levensjaar en van €15.019 per gewonnen QALY ten opzichte van standaardbehandeling.

De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van het aantal uren voor informele zorg, discontinuatie rate van mavacamten + standaardbehandeling en jaarlijkse ziekteprogressie van NYHA II naar NYHA III.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat mavacamten + standaardbehandeling kosteneffectief is ten opzichte van standaardbehandeling bij een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY 100% is. De ICER van de 1.000 simulaties die de registratiehouder deed was €14.879 per gewonnen QALY.

De volgende scenarioanalyses, met een grote invloed op de ICER, zijn uitgevoerd:

- Het niet meenemen van mantelzorg. Dit zorgt voor een verdubbeling van de ICER, waarbij mavacamten + standaardbehandeling niet meer kosteneffectief is ten opzichte van standaardbehandeling.
- Exclusie van maatschappelijke kosten, zorgt ook voor een verdubbeling van de ICER. Dit is een logisch gevolg omdat onder maatschappelijke kosten ook mantelzorgkosten vallen. Mantelzorgkosten zijn, na kosten voor mavacamten + standaardbehandeling, de grootste driver van het verschil in kosten tussen mavacamten + standaardbehandeling en de standaardbehandeling.
- Het niet meenemen van ziekteprogressie na 30 weken en na 46 weken voor de mavacamten + standaardbehandeling arm en de standaardbehandeling, respectievelijk. Dit zorgt voor een stijging van de ICER naar € 27.853 per QALY. Wanneer voor allebei de armen na 30 weken geen ziekteprogressie wordt meegenomen dan stijgt de ICER aanzienlijk, naar €46.955. Dit is een verdrievoudiging van de base-case ICER.

Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten:

- Omdat er geen lange-termijn data beschikbaar is, en er ook geen mortaliteitsgegevens beschikbaar zijn, is ziekteprogressie meegenomen op basis van een percentage (4,55%) uit de literatuur.^[1, 2] Dit percentage is verschillend toegepast op beide armen op basis van expert opinie en op basis van een studie uit 2005, waarbij een lager percentage voor ziekteprogressie is gebruikt in de mavacamten + standaardbehandeling-arm vergeleken met standaardbehandeling (0,53% i.p.v. 4,55%).^[3] Deze correctie is gebaseerd op een risicoverhouding in verslechtering van NYHA klasse à 11,62%.^[3] Het excluseren van deze

natuurlijke ziekteprogressie heeft een relatief grote invloed op de ICER, waarbij de ICER meer dan verdubbelt. De ICER blijft wel onder de herberekende referentiewaarde van €50.000 per QALY. Het Zorginstituut blijft benadrukken dat er onzekerheid heerst rondom de gebruikte percentages voor ziekteprogressie. Gezien de korte follow-up duur zijn er dus belangrijke onzekerheden betreffende de lange termijn effecten zoals morbiditeit en mortaliteit wat maakt dat de resultaten van deze analyse zeer voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- Voor de mavacamten + standaardbehandeling arm wordt er gebruik gemaakt van data verzameld over een follow-up duur van 30 weken. Voor de standaardbehandeling wordt er gebruik gemaakt van data verzameld over een follow-up duur van 46 weken. Het gebruik van verschillende periodes om de korte termijn transitie op te baseren (30 weken vs. 46 weken) zorgt mogelijk voor vertekende transitiekansen, en daarmee vertekende kosteneffectiviteitsresultaten. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder scenario's toegevoegd waarin voor beide armen data met dezelfde follow-up periode is gebruikt. Dit zorgt voor een stijging van de ICER naar €24.057 per QALY.
- Effectiviteit van SRT behandeling werd gebaseerd op expert opinie uit Groot-Brittannië. Verder geeft de registratiehouder aan dat Nederlandse klinisch experts hebben aangegeven dat alleen NYHA III patiënten SRT zouden krijgen en dat 50% van de NYHA III patiënten gedurende hun hele leven SRT zouden krijgen. Deze stappen zijn nog relatief onduidelijk beschreven, en het Zorginstituut vraagt hier onderbouwing voor (bv. om hoeveel patiënten gaat het uiteindelijk). Volgens de registratiehouder zorgt mavacamten + standaardbehandeling ervoor dat er minder SRT behandeling nodig zijn ten opzichte van de standaardbehandeling. Dit is echter onzeker omdat dit niet gebaseerd is op data, maar op expert opinie. Daarnaast heeft SRT mogelijk een meerwaarde ten opzichte van mavacamten + standaardbehandeling, en is daarmee ook kosteneffectief is ten opzichte van mavacamten + standaardbehandeling. In de beoordeling van ICER in de Verenigde Staten is een analyse toegevoegd waarin mavacamten + standaardbehandeling is vergeleken met SRT. In deze analyse domineert SRT de behandeling met mavacamten + standaardbehandeling (d.w.z. SRT is goedkoper en effectiever ten opzichte mavacamten + standaardbehandeling). Zie tabel 2 in Beinfield et al. (2022).^[4]

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Al het zorggebruik is gebaseerd op expert opinie. Dit maakt het zorggebruik en de kosten erg onzeker. Met inachtnaam van ook de onzekerheden wat betreft effectiviteit maakt dit dat de resultaten van de farmaco-economische analyse zeer voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. Echter, het Zorginstituut wil benadrukken, zoals blijkt uit de kritiekpunten, dat er sprake is van een korte follow-up en dat er dus belangrijke onzekerheden zijn betreffende de lange termijn effecten zoals morbiditeit en mortaliteit. Dit maakt dat de resultaten van deze analyse zeer voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd.

De registratiehouder rapporteert een ICER van €15.019 per gewonnen QALY ten opzichte van standaardbehandeling. Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is mavacamten + standaardbehandeling kosteneffectief ten opzichte van standaardbehandeling alleen. De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat mavacamten + standaardbehandeling kosteneffectief is ten opzichte van standaardbehandeling bij een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY 100% is. De kosteneffectiviteitsresultaten lijken representatief voor de korte termijn, maar voor de lange termijn zijn de resultaten onzeker en is de berekende ICER mogelijk te optimistisch.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 15 januari 2024.

Afkortingen

AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
BIC	Bayesian Information Criterion
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE plane	Cost-effectiveness plane
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis/deterministische gevoeligheidsanalyse
EVPI	Expected value of perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
KM	Kaplan-Meier
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
QoL	Quality of Life/kwaliteit van leven
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WTP	Willingness to pay
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebeoordeling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van mavacamten (Camzyos®) voor de indicatie symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 Geregistreerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor mavacamten. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: mavacamten is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met symptomatische (New York Heart Association (NYHA) klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Zie voor meer informatie paragraaf 1.2 van het farmacotherapeutisch rapport.

1.3 Epidemiologie

Zie voor meer informatie hoofdstuk 2 van de budgetimpactanalyse.

1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van mavacamten in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in mavacamten in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van mavacamten ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

1.5 Literatuurstudie

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van Embase®, MEDLINE®, EconLit- en PsychINFO-databases op 23 mei 2022. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. De registratiehouder heeft naar economische modellen gezocht maar ook naar effectiviteit papers.

In totaal werden 2.432 publicaties beoordeeld waarvan 53 studies economisch bewijs leverden voor patiënten met obstructieve HCM. Van deze 53 geïncludeerde studies waren er 2 economische evaluaties, 41 rapporteerden op zorggebruik, 12 rapporteerden over kosten, 12 over kwaliteit van leven en 1 rapporteerde gezondheidstoestand utiliteiten. Drie publicaties over twee studies zijn geïdentificeerd die de kosteneffectiviteit van obstructieve HCM-behandelingen beoordelen. Beide studies rapporteerden een economisch evaluatie voor de Verenigde Staten op basis van EXPLORER-HCM data. De economische evaluaties waren uitgevoerd met een maatschappelijk perspectief, gebruikmakend van een Markov of semi-markov model met een identieke modelstructuur gebaseerd op enkel NYHA-klasse gezondheidstoestanden.

In totaal werden 241 publicaties over 231 onderzoeken gevonden die behandelingen voor obstructieve HCM beschrijven, waarvan 12 gerandomiseerde farmacologische behandelingen. 7 van die 12 evalueerden mavacamten + standaardbehandeling, en 5 van die 12 evalueerden relevante vergelijkende behandelingen, dat wil zeggen de standaardbehandeling. De 12 publicaties waarin relevante farmacologische behandelingen werden geëvalueerd, rapporteerden het volgende gerandomiseerd bewijs:

- Vijf publicaties rapporteerden over één *randomized, controlled trial* (RCT) die de effectiviteit van mavacamten + standaardbehandeling evalueerde bij symptomatisch obstructieve HCM: EXPLORER-HCM.
- Twee publicaties rapporteerden over één RCT die de lange termijn effectiviteit van mavacamten + standaardbehandeling evalueerde bij symptomatisch obstructieve HCM als extensie van EXPLORER-HCM: MAVA-LTE.
- Twee publicaties, namelijk van Masini et al (1981) en Cosnay et al (1987), beschreven gerandomiseerde cross-over studies om de werkzaamheid van respectievelijk pindolol en propranolol (bètablokkers) en verapamil (een niet-dihydropyrimide calciumantagonist) te analyseren.
- Twee publicaties, Dybro et al (2021) en Dybro et al (2022), beschreven een gerandomiseerde cross-over studie die het effect van metoprolol (een bètablokker) op de LVOT-gradiënt, symptomen en inspanningscapaciteit analyseerden.

In bijlage 1 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de klinische studie die zijn uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag.

2 Methoden

2.1 PICO

In tabel 1 staat de PICO beschreven. De patiëntkenmerken en de effectiviteit worden in tabel 2 en 3 weergegeven.

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Mavacamten is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met symptomatische (New York Heart Association (NYHA) klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.
Interventie	Mavacamten (Camzyos®) in combinatie met standaardbehandeling van bètablokkers en/of niet-dihydropyridine calciumantagonisten
Controle-interventie	Standaardbehandeling van bètablokkers en/of niet-dihydropyridine calciumantagonisten
Uitkomsten	De belangrijkste uitkomsten voor deze farmaco-economische analyse zijn: <ul style="list-style-type: none"> • Een verandering in NYHA-klasse, kwaliteit van leven en utiliteiten • Kosten

Tabel 2 Patiëntkenmerken bij behandeling met Mavacamten + standaardbehandeling en standaardbehandeling; baseline tabel van de EXPLORER-HCM studie

	Mavacamten + standaardbehandeling(n=123)	Standaardbehandeling (n=128)
Leeftijd, gemiddelde, jaren (SD)	58,5 (12,2)	58,5 (11,8)
Mannelijk, n (%)	66 (54%)	83 (65%)
Vrouwelijk, n (%)	57 (46%)	45 (35%)
Ras, n (%)		
Wit	115 (93%)	114 (89%)
Zwart of Afro-Amerikaans	1 (1%)	5 (4%)
Inheems Amerikaans of Alaskaans	0	1(1%)
Aziatisch	4 (3%)	2 (2%)
Onbekend	3 (2%)	6 (5%)
NYHA, n (%)		
Klasse II	88 (72%)	95 (74%)
Klasse III	35 (28%)	33 (26%)
HCM genetische tests uitgevoerd, n (%)	90 (73%)	100 (78%)
pathogene of waarschijnlijk pathogene HCM gen variant, n/N getest (%)	28/90 (31%)	22/100 (22%)

Medische geschiedenis, n (%)		
Familie historie van HCM	33 (27%)	36 (28%)
AF	12 (10%)	23 (18%)
Septale reductie therapie	11 (9%)	8 (6%)
Hypertensie	57 (46%)	53 (41%)
Hyperlipidemie	27 (22%)	39 (30%)
Coronaire arteriële ziekte	12 (10%)	6 (5%)
Obesitas	15 (12%)	14 (11%)
Diabetes type 2	6 (5%)	7 (6%)
Astma	17 (14%)	11 (9%)
COPD	2 (2%)	3 (2%)
Achtergrond therapie, n (%)		
Bètablokker	94 (76%)	95 (74%)
Niet-dihydropyridine calciumantagonist	25 (20%)	17 (13%)
ICD, n%	27 (22%)	29 (23%)
Body mass index, kg/m ² , gemiddelde (SD)	29,7 (4,9)	29,2 (5,6)
Hartslag, slagen per minuut, gemiddelde (SD)	63 (10,1)	62 (10,6)
Systolische bloeddruk, mmHg, gemiddelde (SD)	128 (16,2)	128 (14,6)
Diastolische bloeddruk, mmHg, gemiddelde (SD)	75 (10,8)	76 (9,9)
pVO ₂ , ml/kg/min, gemiddelde (SD)	18,9 (4,9)	19,9 (4,9)
NT-proBNP, ng/l, geometrisch gemiddelde (CV%)*	777 (136)	616 (108)
Hoogsensitieve cardiaal troponine I, ng/l geometrisch gemiddelde (CV%)**	12,5 (208)	12,5 (373)
Echocardiografie parameters, gemiddelde (SD)		
LVEF, %	74 (6)	74 (6)
Maximum LV wanddikte, mm	20 (4)	20 (3)
LVOT-gradient, rust, mmHg	52 (29)	51 (32)
LVOT-gradient, Valsalva, mmHg	72 (32)	74 (32)
LVOT-gradient, na inspanning, mmHg [†]	86 (34)	84 (36)
LAVI, mL/m ² [‡]	40 (12)	41 (14)
Linker atrium diameter, mm [§]	42 (5)	42 (6)

Tabel 3: Effectiviteit van Mavacamten en Bètablokkers en/of niet-dihydropyridine calciumantagonisten

	Mavacamten n (%)	Bètablokkers en/of niet- dihydropyridine calciumantagonisten n (%)
<i>Primaire uitkomstmaat (verschil t.o.v. baseline na 30 weken behandeling)</i>	N=123	N=128
Patiënten die het primair eindpunt bereikten op week 30, n (%)	45 (37%)	22 (17%)
Behandelverschil (95%CI) en p-waarde	19,4% (8,7;30,1), p=0,0005	
Composiet 1: Patiënten met ≥ 1,5 ml/kg/minuut toename van pVO₂ en tenminste één NYHA-klasse verbetering, n (%)	41 (33%)	18 (14%)

Behandelverschil (95% CI)	19,3% (9,0;29,6)	
Composiet 2: Patiënten met $\geq 3,0$ ml/kg/minuut verbetering in pVO₂ en geen verslechtering van NYHA klasse, n (%)	29 (24%)	14 (11%)
Behandelverschil (95% CI)	12,6% (3,4;21,9)	
<i>Secundaire uitkomstmaten</i>	N=123	N=128
≥ 1 NYHA-klasse verbetering	80 (65%)	40 (31%)
Behandelverschil (95%CI) en p-waarde	34% (22;45), p=0,0001	
Verbetering kwaliteit van leven a.h.v. EQ5D-5L t.o.v. baseline	0,084	0,009
Behandelverschil (95%CI) en p-waarde	0,075 (0,028;0,122), p<0,05	

Discussie PICO

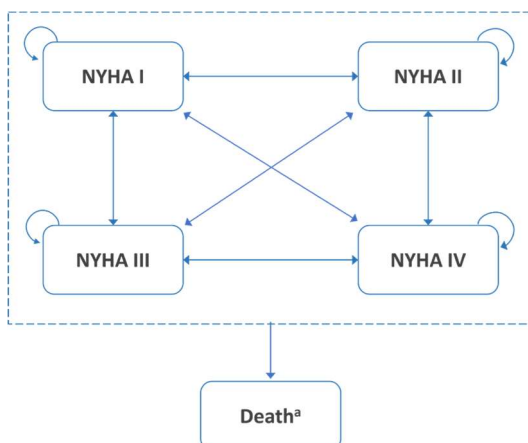
De patiënt populatie uit de EXPLORER-HCM studie komt volgens Nederlandse klinische experts overeen met de Nederlandse populatie.^[6] Wel valt het op dat bijna drie kwart van de patiënten zich bevindt in NYHAII en een dus wat betere gezondheid heeft. De registratiehouder heeft een (exploratief) scenarioanalyse uitgevoerd waarin de verdeling NYHAII/NYHAIII 50/50 is, dit zorgt voor een minieme daling van de ICER (€15.008 vs. €15.019 per QALY). Wat betreft de uitkomstmaat gebruikt in het farmaco-economisch model, gaat het om een composiet uitkomstmaat: pVO₂ en verbetering/geen verslechtering in NYHA klasse. Dit brengt onzekerheid met zich mee.

2.2 Modelsettings

In tabel 4 staan de belangrijkste modelparameters. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.

Tabel 4: Modelsettings

Modelsettings	
Type model	Markov model
Gezondheidstoestanden	NYHA I, NYHA II, NYHAIII, NYHAIV en dood
Cyclusduur	Eerste 30 weken variabele cyclusduur op basis van meetmomenten in de registratiestudie. Na 30 weken is de cyclusduur 28 dagen. Een half-cyclus correctie werd toegepast.
Cohortgrootte	1 patiënt
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	Alle patiënten begonnen of in de NYHA II of NYHA III gezondheidstoestand. Bij aanvang van EXPLORER-HCM hadden 72,9% en 27,1% van de patiënten respectievelijk NYHA-klasse II en III.
Tijdshorizon	Levenslang, 41 jaar in het model tot een patiënt de leeftijd van 100 jaar bereikt
Perspectief	Maatschappelijk
Discontering	1,5% effecten en 4% kosten



Figuur 1 : Modelstructuur van het Markov model voor Mavacamten + standaardbehandeling bij symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Discussie modelsettings

De EMA heeft aangegeven dat NYHA klassen geen gevalideerde surrogaten zijn voor morbiditeit of mortaliteit in de context van behandeling van hypertrofische cardiomyopathie.^[7] Echter, modellen op basis van NYHA klassen, naast bijvoorbeeld modellen op basis van de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), zijn frequent gebruikte modellen om de kosteneffectiviteit te schatten voor interventies voor hartaandoeningen. Kanttekening hierbij is dat NYHA classificatie een subjectieve maat is die bepaald wordt door een clinicus. De KCCQ daarentegen is een patient-reported-outcome-measure (PROM) die direct door de patiënt kan worden gescoord. De KCCQ in deze is mogelijk een meer objectieve maat. Nederlandse experts hebben het gebruik van de NYHA klassen gevalideerd en achtten dit het meest representatief voor de Nederlandse populatie obstructieve HCM patiënten. Het Zorginstituut kan zich vinden in de gehanteerde modelsettings, maar geeft aan dat de korte follow-up periode en het gebruik van de subjectieve uitkomstmaat NYHA als gezondheidstoestanden in het model zorgen voor grote onzekerheid rondom de resultaten van de analyse.

2.3 Inputgegevens

2.3.1 Transitie tussen gezondheidstoestanden

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data gebruikt verkregen uit de volgende klinische studies:

- EXPLORER-HCM^[8]
- Maron et al.^[2]
- Maron et al.^[1]

De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode van 30 weken. Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van Mavacamten + standaardbehandeling en standaardbehandeling. Hiervoor zijn géén survival extrapolaties gebruikt, maar werden de lange termijn transitiekansen gebaseerd op de literatuur.

Transitiekansen

De periodes vanaf de start van EXPLORER-HCM tot week 30 voor mavacamten + standaardbehandeling en week 46 voor standaardbehandeling wordt in het model aangeduid als 'korte termijn'. De periodes na de korte termijn worden verder aangeduid als 'lange termijn'.

Korte termijn transitiekansen

De effectiviteit van mavacamten + standaardbehandeling voor de eerste 30 weken in het model is gebaseerd op EXPLORER-HCM, door middel van transitiekansen tussen de verschillende NYHA klassen. Er is ook een lange-termijn extensiestudie uitgevoerd (EXPLORER-LTE) na de EXPLORER-HCM, en deze vond gemiddeld 16 weken later plaats na de EXPLORER-HCM studie.^[9] Tijdens deze 16 weken kregen de patiënten op mavacamten + standaardbehandeling geen mavacamten meer. De registratiehouder geeft aan dat de data van 30 tot 46 weken dus niet bruikbaar is om transitiekansen te berekenen tussen de verschillende NYHA klassen. Als reden gaf de registratiehouder op dat data van 30 tot 46 weken niet representatief zou zijn voor de effectiviteit van mavacamten. Voor de standaardbehandeling was dit volgens de registratiehouder geen probleem omdat patiënten gewoon doorgingen met de standaardbehandeling tot aan de start van de LTE studie. In de base-case worden de transitiekansen voor mavacamten + standaardbehandeling gebaseerd op data van 30 weken en voor de standaardbehandeling op data van 46 weken. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder een scenario door te rekenen waarin voor beide armen data voor 30 weken is gebruikt (variant van scenario 15 mét ziekteprogressie). Imputatie van missende data werd gedaan aan de hand van last-observation-carried-forward (LOCF) methode. Hierbij werd de NYHA-klasse van de gemiste beoordeling gelijkgesteld aan de laatst waargenomen beoordeling van de patiënt.

Tabel 5: Korte termijn transitiekansen gebaseerd op het klinisch meetschema

Week		Mavacamten + standaardbehandeling, %				Standaardbehandeling, %			
		N Y H A I	N Y H A II	N Y H A III	N Y H A IV	N Y H A I	N Y H A II	N Y H A III	N Y H A IV
Baseline naar week 4	NYHA I*	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	NYHA II	29,6	69,3	1,1	0,0	10,5	88,4	1,1	0,0
	NYHA III	11,4	40,0	48,6	0,0	0,0	42,4	57,6	0,0
	NYHA IV*	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Week 4 naar 6	NYHA I	70,0	30,0	0,0	0,0	20,0	80,0	0,0	0,0
	NYHA II	9,3	90,7	0,0	0,0	5,1	89,8	5,1	0,0
	NYHA III	0,0	44,4	50,0	5,6	5,0	20,0	75,0	0,0
	NYHA IV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Week 6 naar 8	NYHA I	78,6	21,4	0,0	0,0	87,5	12,5	0,0	0,0
	NYHA II	13,0	83,5	3,5	0,0	8,1	86,9	4,0	1,0
	NYHA III	0,0	12,5	87,5	0,0	0,0	15,0	85,0	0,0
	NYHA IV	0,0	100,0	0,0	0,0	NA	NA	NA	NA
Week 8 naar 12	NYHA I	87,9	12,1	0,0	0,0	73,3	26,7	0,0	0,0
	NYHA II	21,5	76,0	2,5	0,0	7,8	88,9	3,3	0,0
	NYHA III	10,0	40,0	50,0	0,0	0,0	33,3	66,7	0,0
	NYHA IV	NA	NA	NA	NA	0,0	100,0	0,0	0,0
Week 12 naar 14	NYHA I	78,7	21,3	0,0	0,0	66,7	33,3	0,0	0,0
	NYHA II	16,4	83,6	0,0	0,0	9,8	84,8	5,4	0,0
	NYHA III	0,0	42,9	57,1	0,0	0,0	17,6	82,4	0,0
	NYHA IV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Week 14 naar 18	NYHA I	83,3	14,6	2,1	0,0	71,4	28,6	0,0	0,0
	NYHA II	17,4	81,2	1,4	0,0	8,0	86,2	5,8	0,0
	NYHA III	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	10,5	89,5	0,0

	NYHA IV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Week 18 naar 22	NYHA I	86,6	11,5	1,9	0,0	95,5	4,5	0,0	0,0
	NYHA II	9,5	87,3	3,2	0,0	12,1	79,5	8,4	0,0
	NYHA III	0,0	33,3	50,0	16,7	0,0	40,9	59,1	0,0
	NYHA IV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Week 22 naar 26	NYHA I	94,1	5,9	0,0	0,0	80,6	12,9	6,5	0,0
	NYHA II	11,1	88,9	0,0	0,0	6,7	92,0	1,3	0,0
	NYHA III	0,0	16,7	83,3	0,0	0,0	20,0	80,0	0,0
	NYHA IV	0,0	0,0	100,0	0,0	NA	NA	NA	NA
Week 26 naar 30	NYHA I	87,3	12,7	0,0	0,0	76,7	23,3	0,0	0,0
	NYHA II	21,7	73,3	5,0	0,0	5,2	83,1	11,7	0,0
	NYHA III	0,0	16,7	83,3	0,0	0,0	15,8	84,2	0,0
	NYHA IV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Week 30 naar 38[†]	NYHA I					33,3	66,7	0,0	0,0
	NYHA II					4,1	86,3	9,6	0,0
	NYHA III					4,0	12,0	84,0	0,0
	NYHA IV					NA	NA	NA	NA
Week 38 naar 46^{#†}	NYHA I					50,0	50,0	0,0	0,0
	NYHA II					5,1	86,1	8,8	0,0
	NYHA III					0,0	22,2	77,8	0,0
	NYHA IV					NA	NA	NA	NA

NA; not a number

*Er waren geen transitie van NYHA I en IV patiënten naar andere NYHA-klasse tussen week 0 (baseline) en week 4 omdat er geen NYHA I en IV patiënten geïncludeerd zijn in EXPLORER-HCM.

Week 46 verwijst naar dag 0 van het EXPLORER-LTE cohort van MAVA-LTE.

†In de tabel zijn transitiekansen voor week 30-38 en week 38-46 weergegeven voor een periode van 8 weken. Deze kansen werden omgezet naar 4wekelijkse kansen voor gebruik in het model.

Opmerkingen: Na EXPLORER-HCM stopten patiënten in de interventie arm met mavacamten tot aan de start van MAVA-LTE. Daarom kunnen er geen week 30-38 en week 38-46 transitiekansen berekend worden. NA vertegenwoordigt een tijdstip binnen de studie waar geen transitiekansen voor berekend konden worden omdat er aan het begin van de cyclus zich geen patiënten in die specifieke gezondheidstoestand bevonden.

Lange termijn transitiekansen

Ziekteprogressie voor de mavacamten + standaardbehandeling arm vanaf week 30 werd gebaseerd op gegevens uit de literatuur. De EXPLORER-LTE data was niet bruikbaar om lange termijn transitiekansen te berekenen volgens de registratiehouder. Het cohort van patiënten behandeld in EXPLORER-LTE was een mix van patiënten uit de standaardbehandeling en mavacamten + standaardbehandeling arm van EXPLORER-HCM. De patiënten die standaardbehandeling kregen in EXPLORER-HCM, werden dus pas voor het eerst met mavacamten + standaardbehandeling behandeld in EXPLORER-LTE, wat derhalve dus geen lange termijn effectiviteitsgegevens voor mavacamten + standaardbehandeling behandeling oplevert. De patiënten die al wel mavacamten + standaardbehandeling hadden gekregen in EXPLORER-HCM, kregen gemiddeld 16 weken geen mavacamten voordat EXPLORE-LTE begon. Tabel 6 toont een overzicht van de verschillende klinische trials waarin mavacamten is of wordt onderzocht en waarom deze wel of niet gebruikt zijn om de base-case te informeren.

Tabel 6: Overzicht gebruik van de klinische trials over mavacamten in symptomatische obstructieve HCM patiënten en hun gebruik in de CEM

Studie	Studiekenmerken	Reden ongeschikt base case	Gebruik in model
EXPLORER-HCM ^[8]	Symptomatische patiënten (NYHA-klasse II of III) ondanks optimale medicamenteuze behandeling op ofwel standaardbehandeling ofwel mavacamten + standaardbehandeling	-	Base case – korte termijn transitiekansen
EXPLORER-LTE (MAVA-LTE) ^[9]	Mavacamten en mavacamten-naïeve patiënten uit EXPLORER-HCM; lange termijn vervolgstudie	Open-label; geen referentiearm; gemixte patiëntpopulatie	Scenario – korte termijn transitiekansen
VALOR-HCM ^[10]	Symptomatische patiënten (NYHA-klasse II of III) die in aanmerking komen voor SRT	Open-label; patiëntpopulatie niet compleet overlappend met de verwachte registratie	Scenario – korte termijn transitiekansen

Om lange termijn transitiekansen mee te nemen in het model, in plaats van de korte termijn transitiekansen te gebruiken voor de rest van de tijdshorizon in het model, heeft de registratiehouder op aanbeveling van Nederlandse klinische experts natuurlijke ziekteprogressie toegepast op de korte termijn transitiekansen. Lange termijn natuurlijke ziekteprogressie in het model voor standaardbehandeling is opgenomen op basis van Maron et al. (2016) en Maron et al. (2018), waarbij 3,2% van de subgroep aan patiënten met obstructie in rust en 7,4% van de subgroep aan patiënten met inspannings-obstructie progressie van NYHA I of II naar NYHA II of IV ervoeren.^[1, 2] Een gewogen gemiddelde van 4,55% per jaar werd toegepast voor verslechtering van elke NYHA-klasse naar de volgende. Volgens de registratiehouder gaven internationale klinische experts aan dat mavacamten + standaardbehandeling de ziekteprogressie waarschijnlijk significant zal vertragen in vergelijking met de standaardbehandeling. Dit is meegenomen in het model op basis van verslechtering van NYHA-klasse zoals geobserveerd in de EXPLORER-HCM studie. Na de eerste 30 weken van EXPLORER-HCM verslechterde de NYHA-klasse van 7,14% (n=9) van de patiënten in de standaardbehandeling arm en 0,83% (n=1) van de patiënten in de mavacamten + standaardbehandeling arm, een risicoverhouding van 11,62% voor mavacamten + standaardbehandeling versus standaardbehandeling.^[3] Deze risicoverhouding werd gebruikt om het jaarlijkse ziekteprogressiepercentage van patiënten dat verslechtert met één NYHA-klasse af te leiden voor patiënten die worden behandeld met mavacamten + standaardbehandeling. Deze werd geschat op 0,53%, door het gewogen gemiddelde van 4,55% en de risicoverhouding van 11,62% te vermenigvuldigen. Deze jaarlijkse geschatte transitiekansen van 0,53% mavacamten + standaardbehandeling en 4,55% voor standaardbehandeling zijn omgerekend naar 4-wekelijkse transitiekansen voor gebruik in het model. Volgens het Zorginstituut is het gebruik van het percentage van 4,55% uit de literatuur onzeker. Daarnaast is dit alleen toegepast op de standaardbehandeling. De natuurlijke ziekteprogressie in de mavacamten + standaardbehandeling arm is gecorrigeerd, maar ook dit effect over de lange termijn blijft onzeker.

Tabel 7: Lange termijn transitiekansen

Van	Mavacamten + standaardbehandeling, %				Standaardbehandeling, %*			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
NYHA I	99,47	0,53	0,00	0,00	95,45	4,55	0,00	0,00
NYHA II	0,00	99,47	0,53	0,00	0,00	95,45	4,55	0,00
NYHA III	0,00	0,00	99,47	0,53	0,00	0,00	95,45	4,55

NYHA IV	0,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00	0,00	100,00
----------------	------	------	------	--------	------	------	------	--------

Transitiekansen van vervolgbehandelingen

In het model gaan patiënten die stoppen met mavacamten + standaardbehandeling door op behandeling met standaardbehandeling. Vanaf standaardbehandeling kunnen patiënten vervolgens septale reductie therapie (SRT) ondergaan, gemodelleerd als een eenmalig event, waarna zij verder behandeld worden met standaardbehandeling.

Effectiviteit van SRT behandeling werd gebaseerd op expert opinie uit Groot-Brittannië. Verder geeft de registratiehouder aan dat Nederlandse klinisch experts hebben aangegeven dat alleen NYHA III patiënten SRT zouden krijgen en dat 50% van de NYHA III patiënten gedurende hun hele leven SRT zouden krijgen. In de VALOR-HCM studie werd er gekeken naar het voorkomen van invasieve behandeling (SRT). In de VALOR-HCM studie waren er na 16 weken behandeling 8 (14,3%, N=56) patiënten in de mavacamten + standaardbehandeling arm en 39 (69,6%, N=56) patiënten in de standaardbehandeling arm die voldeden aan de criteria voor SRT^[10-12]. Twee (3,6%, N=56) patiënten in de mavacamten + standaardbehandeling en twee (3,6%, N=56) patiënten in de standaardbehandeling arm besloten om een SRT te ondergaan^[10-12] tijdens de loopduur van de studie. Van twee (3,6%, N=56) patiënten in de standaardbehandeling arm was er geen data beschikbaar over de SRT status en in de studie werden deze patiënten meegeteld als patiënten die voldeden aan de criteria voor SRT^[10-12]. Er waren dus in totaal 10 patiënten in de mavacamten + standaardbehandeling arm en 43 patiënten in de standaardbehandeling arm die voldeden aan de criteria of een SRT ondergingen^[10-12]. Van 8 Britse experts, informeerde 1 expert over de resulterende NYHA-klasse post-SRT voor patiënten die in NYHA I een SRT ondergingen, 6 experts voor patiënten die in NYHA II een SRT ondergingen, 8 experts voor patiënten die NYHA III ondergingen en 4 experts voor patiënten die NYHA IV een SRT ondergingen. De antwoorden van deze 8 experts zijn herijkt naar een single responder perspective tot 100%.

Patiënten hebben een gelijke kans om een SRT te ondergaan ongeacht of zij voorheen mavacamten + standaardbehandeling of enkel standaardbehandeling ontvingen. Voordat patiënten na mavacamten + standaardbehandeling behandeling een SRT ondergaan worden zij eerst een enkele modelcyclus op standaardbehandeling gezet, waarna zij in de daaropvolgende cyclus een SRT ondergaan. Hiermee komen alle patiënten die een vervolgbehandeling met SRT ondergaan vanuit standaardbehandeling, ongeacht of ze van de mavacamten + standaardbehandeling of standaardbehandeling arm komen.

Behandeling met SRT werd gemodelleerd als een incidentele gebeurtenis, waarbij patiënten die een SRT ondergaan blootgesteld worden aan een incidentele transitiekans (Tabel 8). Na 1 cyclus komen patiënten die een SRT hebben ondergaan in een post-SRT tunneltoestand terecht waar zij terugkomen op standaardbehandeling. Er werd aangenomen dat patiënten in post-SRT in dezelfde gezondheidstoestand blijven voor de rest van de tijdshorizon.

Tabel 8: Transitiekansen voor patiënten die een SRT ondergaan (hetzelfde voor beide armen na ondergaan SRT); one-off transitie matrix

Bron	Van Naar	Transitiekansen, %			
		NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Expert-opinie base-case (Groot-Brittanie) ^[13]	NYHA I	90,0	10,0	0,0	0,0
	NYHA II	53,4	44,1	2,5	0,0
	NYHA III	39,4	44,2	14,4	2,0
	NYHA IV	6,3	45,0	33,8	15,0
	NYHA I	100,0	0,0	0,0	0,0
	NYHA II	33,3	66,7	0,0	0,0

Knyshov et al. (2013) scenario (Oekraïense data) ^[14]	NYHA III	0,0	85,7	14,3	0,0
	NYHA IV	0,0	0,0	33,3	66,7

Stakers

In het model kunnen patiënten stoppen met mavacamten. Er is echter aangenomen dat patiënten niet stoppen met standaardbehandeling gezien patiënten al op standaardbehandeling zaten voordat zij deelnamen aan EXPLORER-HCM. Daarnaast kunnen patiënten die behandeld worden met standaardbehandeling een SRT ondergaan; dit geldt zowel voor patiënten die gestart zijn met standaardbehandeling als voor patiënten die gestopt zijn met mavacamten. Twee redenen voor stopzetting werden expliciet gemodelleerd: stopzetting vanwege ongunstige effecten, en stoppen vanwege het uitblijven van een respons.

Tabel 9: Frequenties voor het stoppen van behandeling met mavacamten

Variabele	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Referentie
Stopzetting vanwege ongunstige effecten en andere redenen					
Patiënten die stoppen met mavacamten in week 30 (one-off), %	1,6	1,6	1,6	1,6	EXPLORER-HCM
Patiënten die stoppen na week 30 (per jaar), %	2,8	2,8	2,8	2,8	Aanname gebaseerd op EXPLORER- HCM
Stopzetting vanwege het uitblijven van een respons					
Patiënten die stoppen met mavacamten omdat er geen verbetering is in NYHA-klasse in week 30, %	0,0	63,5	100,0	100,0	EXPLORER-HCM
Patiënten die stoppen na week 30 vanwege een verslechtering van NYHA-klasse	Gebaseerd op de natuurlijke ziekteprogressie				

Stopzetting vanwege ongunstige effecten: In het model stopt een gedeelte van de patiënten met mavacamten aan het einde van de studieperiode (week 30) vanwege het optreden van ongunstige effecten. In EXPLORER-HCM is 1,6% van de patiënten met mavacamten gestopt vanwege ongunstige effecten in de eerste 30 weken van behandeling (Tabel 9).^[8] Deze frequentie werd voor alle gezondheidstoestanden na 30 weken als een one-off toegepast in het model. In het model wordt aangenomen dat ook na 30 weken ongunstige effecten kunnen optreden die ervoor zorgen dat patiënten stoppen met mavacamten. De frequentie van deze ongunstige effecten na week 30 werd gelijkgesteld aan de frequentie zoals geobserveerd in EXPLORER-HCM. Op basis van 1,6% in 30 weken (geobserveerd in EXPLORER-HCM), werd de jaarlijkse frequentie van ongunstige effecten geschat op 2,8%. Er werd aangenomen dat de frequentie van ongunstige effecten onafhankelijk is van NYHA-klasse (Tabel 9).

Stopzetting vanwege het uitblijven van een respons: er is aangenomen dat patiënten bij wie na 30 weken behandeling met mavacamten geen respons optreedt de behandeling met mavacamten gestopt wordt. Om dit mee te nemen in het model werd geanalyseerd welk percentage van patiënten geen verbetering had in NYHA-klasse in week 30 t.o.v. baseline. De aanname dat patiënten bij wie klinische respons uitblijft (waarbij klinische respons gebaseerd is op NYHA-klasse) stoppen met mavacamten is gevalideerd door klinische experts in internationale en Nederlandse adviesraden.^[6, 15] Na week 30 werd aangenomen dat patiënten die een verslechtering van NYHA-klasse hebben t.o.v. de vorige model cyclus stoppen met mavacamten. Met andere woorden, er werd aangenomen dat wanneer symptomen erger worden behandeling met mavacamten gestopt wordt. Deze aanname is tevens gevalideerd door Nederlandse klinische experts.^[6]

Van alle patiënten die stoppen met mavacamten wordt aangenomen dat zij doorgaan met standaardbehandeling. Deze aanname werd ondersteund door Nederlandse klinische experts.^[6] Patiënten die standaardbehandeling krijgen, onafhankelijk van eventuele eerdere behandeling met mavacamten, kunnen een SRT ondergaan in het model.

Bijwerkingen

De kosten van ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling zijn opgenomen in het kosteneffectiviteitsmodel (Tabel 10). Data van EXPLORER-HCM werd gebruikt om de incidentie van deze ongunstige effecten te herleiden (Tabel 10). De impact van deze ongunstige effecten op kwaliteit van leven is niet meegenomen in het model (géén disutiliteiten).

Voor beide behandelarmen uit de EXPLORER-HCM studie werden de ongunstige effecten over een periode van 30 weken meegenomen en gebruikt om de incidentie van ongunstige effecten te berekenen. Voor alle gezondheidstoestanden werden de 30-weken kansen omgezet naar een 4-wekelijkse incidentie. Bijwerkingen gedefinieerd als niet-behandeling gerelateerd volgens het clinical study report (bijv. stresscardiomyopathie, diverticulitis) werden niet opgenomen, dit is inclusief treatment-emergent adverse events van elke graad. De incidentie van bijwerkingen in EXPLORER-HCM was zowel zeer laag als vergelijkbaar tussen de beide armen. Gezien het vergelijkbare veiligheidsprofiel tussen beide behandelarmen zijn enkel ernstige bijwerkingen en gerelateerde kosten opgenomen. Ook disutiliteiten werden om dezelfde reden niet opgenomen in het model.

Tabel 10: Incidentie van bijwerkingen

Ongunstig effect	Mavacamten + standaardbehandeling		Standaardbehandeling		Post-SRT standaardbehandeling 4-wekelijkse incidentie, %
	n (%)	4-wekelijkse incidentie, %	n (%)	4-wekelijkse incidentie, %	
Syncope	2 (1,6)	0,22	1 (0,8)	0,10	0,10
Transient ischemic attack (TIA)	0 (0,0)	0,00	1 (0,8)	0,10	0,10
Congestief hartfalen	0 (0,0)	0,00	1 (0,8)	0,10	0,10
Virale gastro-enteritis	0 (0,0)	0,00	1 (0,8)	0,10	0,10
Urinaryweginfectie	0 (0,0)	0,00	2 (1,6)	0,21	0,21
Referentie	EXPLORER-HCM studie		EXPLORER-HCM studie		Aanname, zelfde als standaardbehandeling

Mortaliteit

Aangezien slechts één patiënt stierf tijdens de EXPLORER-HCM studie (één plotselinge dood in de placebo arm) en EXPLORER-HCM een beperkte follow-up heeft, kon de mortaliteit niet worden afgeleid uit EXPLORER-HCM. Daarom werden mortaliteitsschattingen afgeleid uit de literatuur.

Achtergrondsterfte werd geschat op basis van de meest recente Nederlandse overlevingstafels gepubliceerd door het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) voor 2022.^[16] Deze cijfers geven de gemiddelde sterftcijfers van de Nederlandse bevolking weer, gecorrigeerd voor de leeftijds- en geslachtsverdeling geobserveerd in EXPLORER-HCM.

Binnen het model werden hazard ratio's of relatieve risico's gebruikt om de oversterfte geassocieerd met NYHA-klasse II, III en IV af te leiden. Voor elke NYHA-klasse (II, III, IV t.o.v. I) werden drie verschillende bronnen geïdentificeerd die gebruikt kunnen worden om de oversterfte te kwantificeren:

- 1) De gepubliceerde analyse van Lakdawala et al. 2022. Deze studie rapporteerde relatieve risico's na 1 jaar op basis van Amerikaanse patiënten met obstructieve HCM uit het SHaRe.^[17]
- 2) Hazard ratio's afgeleid van een interne multivariate analyse van data uit SHaRe.^[18]
- 3) Hazard ratio's afgeleid van een interne analyse van data van Humedica EMR. Deze analyse genereerde schattingen voor hazard ratios, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en ras en gebruikte data van patiënten met obstructieve HCM in de VS.^[19]

Deze drie opties en hun implicaties voor de lange termijn overleving van patiënten met obstructieve HCM zijn besproken met twee Nederlandse klinische experts in een adviesraad.^[6] De Nederlandse klinische experts waren het eens dat de schattingen van Lakdawala et al. 2022 (Tabel 11) en de resulterende NYHA-specifieke overleving (Figuur 2) het meest representatief zijn voor de overleving van Nederlandse patiënten met obstructieve HCM.^[6, 17] Daarom zijn de relatieve risicoschattingen uit deze studie gebruikt om NYHA-specifieke overleving in het model te informeren. Vanwege het beperkte aantal patiënten konden relatieve risicoschattingen niet afzonderlijk gegenereerd worden voor NYHA-klasse III en NYHA-klasse IV; de samengestelde schatting van NYHA III/IV is toegepast op zowel NYHA-klasse III als NYHA-klasse IV patiënten. Het Zorginstituut merkt op dat de schattingen van Lakdawala et al. niet gecorrigeerde schattingen (niet gecorrigeerd voor bv. leeftijd, geslacht en ras) gebaseerd zijn op een poster. Hierdoor heeft het Zorginstituut deze waarden niet optimaal kunnen beoordelen. De schattingen uit SHaRe en de Humedica EMR zijn daarentegen wel op basis van multivariate analyses berekend (mèt correctie).

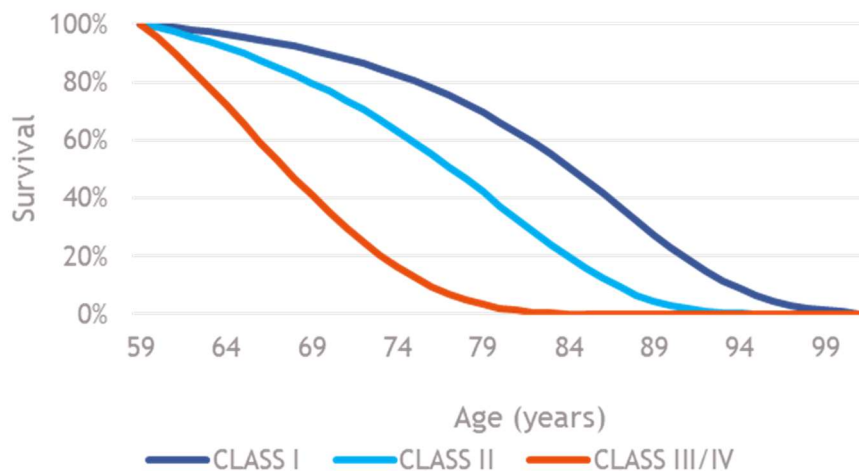
Het effect van de twee overige opties op basis van data uit SHaRe en Humedica EMR zijn alternatief onderzocht in scenarioanalyses. Additioneel is het effect op basis van data uit deze twee bronnen in combinatie met de mantelzorg uren uit het tafamidis dossier eveneens onderzocht.

Tabel 11: Relatieve risico's voor elke NYHA-klasse ten opzichte van NYHA I*

NYHA-klasse	Relatieve risico	Gemiddelde overleving (jaren)
I	1	23,4
II vs I	2,38	17,1
III/IV vs I	9,38	8,5

* Relatieve risico's zoals gerapporteerd in Lakdawala et al. 2022.^[17]

Figuur 2: NYHA-specifieke overleving gebruikt in het kosteneffectiviteitsmodel



Discussie transitie tussen gezondheidstoestanden

- Voor de mavacamten + standaardbehandeling arm wordt er gebruik gemaakt van data verzameld over een follow-up duur van 30 weken. Voor de standaardbehandeling wordt er gebruik gemaakt van data verzameld over een follow-up duur van 46 weken. Het gebruik van verschillende periodes om de korte termijn transitie op te baseren (30 weken vs. 46 weken) zorgt mogelijk voor vertekende transitiekansen, en daarmee vertekende kosteneffectiviteitsresultaten. De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut een scenario toegevoegd waarin voor beide armen data met dezelfde follow-up periode is gebruikt.
- Omdat er geen lange-termijn data beschikbaar is, en er ook geen mortaliteitsgegevens beschikbaar zijn, is ziekteprogressie meegenomen op basis van een percentage (4,55%) uit de literatuur.^[1, 2] Dit percentage is verschillend toegepast op beide armen op basis van expert opinie en op basis van een studie uit 2005, waarbij een lager percentage voor ziekteprogressie is gebruikt in de mavacamten + standaardbehandeling-arm vergeleken met standaardbehandeling (0,53% i.p.v. 4,55%).^[3] Deze correctie is gebaseerd op een risicoverhouding in verslechtering van NYHA klasse à 11,62%.^[3] Het Zorginstituut geeft aan dat er onzekerheid heerst rondom de gebruikte percentages voor ziekteprogressie. Gezien de korte follow-up duur zijn er dus belangrijke onzekerheden betreffende de lange termijn effecten zoals morbiditeit en mortaliteit wat maakt dat de resultaten van deze analyse zeer voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd.
- Effectiviteit van SRT behandeling werd gebaseerd op expert opinie uit Groot-Brittannië. Verder geeft de registratiehouder aan dat Nederlandse klinisch experts hebben aangegeven dat alleen NYHA III patiënten SRT zouden krijgen en dat 50% van de NYHA III patiënten gedurende hun hele leven SRT zouden krijgen. Volgens de registratiehouder zorgt mavacamten + standaardbehandeling ervoor dat er minder SRT behandeling nodig zijn ten opzichte van de standaardbehandeling. Dit is echter onzeker omdat dit niet gebaseerd is op data, maar op expert opinie. Daarnaast heeft SRT mogelijk een meerwaarde ten opzichte van mavacamten + standaardbehandeling, en is daarmee ook kosteneffectief is ten opzichte van mavacamten + standaardbehandeling. In de beoordeling van ICER in de Verenigde Staten is een analyse toegevoegd waarin mavacamten + standaardbehandeling is vergeleken met SRT. In deze analyse domineert SRT de behandeling met mavacamten + standaardbehandeling (d.w.z. SRT is goedkoper en effectiever ten opzichte mavacamten + standaardbehandeling). Zie tabel 2 in Beinfield et al. (2022).^[4]

2.3.2 *Utiliteiten*

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder EXPLORER-HCM als uitgangspunt genomen. In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D-5L vragenlijst.^[20]

De utiliteiten en de ernst van de ziekte (zoals gedefinieerd door de NYHA-klasse) werden op meerdere tijdstippen van EXPLORER-HCM gemeten. Metingen op verschillende tijdstippen zijn aan elkaar gecorreleerd, omdat dezelfde patiënt op meerdere tijdstippen gemeten wordt. Hierdoor zijn de metingen niet onafhankelijk van elkaar. Om rekening te houden met deze correlatie in de data en om de impact van demografische karakteristieken en behandelduur op EQ-5D-5L te analyseren is gebruik gemaakt van linear mixed effects models for repeated measures (LMMs).

De volgende covariaten werden geanalyseerd voor inclusie in het utiliteitsmodel, vanwege hun mogelijke impact op kwaliteit van leven:

- Demografische kenmerken: leeftijd en geslacht
- Baseline EQ-5D-5L scores
- Toewijzing van behandelarmen: mavacamten + standaardbehandeling en standaardbehandeling
- Beoordelingstijdstippen als dummyvariabelen
- Interacties tussen behandelarm en beoordelingstijdstippen
- Effectiviteitsmetingen: huidige NYHA-klasse, pVO2
- NYHA-klasse geobserveerd tijdens het voorafgaande tijdstip

- Verandering in NYHA-klasse t.o.v. de vorige meting: het absolute verschil, verschillen gecategoriseerd als "verbetering", "verslechtering" en "onveranderd"
- Stratificatiefactoren bij baseline: NYHA-klasse bij baseline, gebruik van bètablokkers, gebruik van CCB, BMI, eerdere SRT, eerdere ICD's
- Dosis van mavacamten

Zowel voorwaartse (forward) als achterwaartse (backward) selectieprocedures werden gebruikt om te onderzoeken welke covariaten geïnccludeerd moesten worden in het finale model. Voor elk model werden fixed effects geanalyseerd, evenals random intercepten, random hellingen (slopes), en zowel random intercepten als random hellingen. De modellen werden gefit met identieke fixed effects structuren, en werden vergeleken op basis van de Akaike information criterion (AIC) en de Bayesian information criterion (BIC).

Op basis van de bovenstaande selectiecriteria bevat het resulterende optimale model enkel een random intercept voor elke patiënt, en een binaire variabele voor NYHA I tot NYHA III. NYHA IV kon niet worden meegenomen omdat er sprake was van missende data in één van de covariaten en daarnaast was er maar 1 patiënt met NYHA IV in de EXPLORER-HCM studie. Alle andere onderzochte covariaten, zoals leeftijd en geslacht, werden uitgesloten van het finale model, omdat deze niet statistisch significant waren en de AIC en BIC waarden niet verbeterden. Verder was het opmerkelijk dat het includeren van de behandelarm (mavacamten + standaardbehandeling versus standaardbehandeling) de statistische fit van het model ook niet verbeterde, wat betekent dat het effect van behandeling op kwaliteit van leven reeds wordt gevangen door het includeren van NYHA-klasse.

De utiliteiten resulterend uit de LMM zijn hoger dan de utiliteiten gerapporteerd door de algemene populatie. In een scenarioanalyse werden de utiliteiten zoals verkregen uit EXPLORER-HCM geschaald naar waarden gerapporteerd voor de algemene populatie, waarbij aangenomen werd dat de kwaliteit van leven van NYHA-klasse I patiënten gelijk was aan die van de algemene populatie.^[20] Deze alternatieve utiliteiten zijn weergegeven in Tabel 12. Gezien geen utiliteit geschat kon worden voor NYHA IV op basis van de EXPLORER-HCM data door een te kleine sample size (n=1), werd de utiliteit van NYHA IV in de base case gelijkgesteld aan die voor NYHA III. De systematische literatuurreview door Di Tanna et al. (2020) voor utiliteiten in chronisch hartfalen vond 52 publicaties die EQ-5D (3L of 5L) gebaseerde utiliteiten rapporteerden.^[21] NYHA IV-specifieke utiliteiten werden geïdentificeerd met interkwartielafstand 0,51 tot 0,66 maar varieerden sterk op basis van de land specifieke waarderings (value sets). Zo werden voor het Verenigd Koninkrijk NYHA IV utiliteiten van 0,66 en 0,696 geschat, een Zweedse utiliteit van 0,828 en een Amerikaanse utiliteit van 0,74. Op basis van deze informatie werd de EQ-5D-5L score van 0,66 voor NYHA IV uit EXPLORER-HCM meegenomen als alternatieve NYHA IV utiliteit in een scenario.

In Tabel 12 zijn de utiliteiten gerapporteerd zoals ze volgens de registratiehouder in het model zijn verwerkt.

Tabel 12: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

Analyse	Referentie	NYHA-klasse	Utiliteit	SE
Base case	EXPLORER-HCM geschatte utiliteiten geschaald naar EQ-5D-5L resultaten van de algemene populatie	NYHA I	0,857	#
		NYHA II	0,816 (0,865/0,908*0,857)	#
		NYHA III	0,710 (0,752/0,908*0,857)	#
		NYHA IV	0,710* (0,752/0,908*0,857)	#
Scenario	Analyses op basis van EXPLORER-HCM	NYHA I	0,908	0,011
		NYHA II	0,865	0,011
		NYHA III	0,752	0,019
		NYHA IV	0,752*	0,019*

**Er konden geen metingen voor NYHA IV meegenomen worden in het model. Daarom werd de conservatieve aanname gemaakt dat patiënten in NYHA IV dezelfde kwaliteit van leven hebben als patiënten in NYHA III. # Er kon geen SE verkregen worden voor het scenario waarbij EQ-5D-5L*

resultaten geschaald werden naar die van de algemene populatie, er is een standaardfout van 20% aangenomen in lijn met ZIN richtlijnen voor economische evaluaties.

In het model worden geen disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. De registratiehouder gaf aan dit niet te doen in het model om te voorkomen dat de impact van deze ongunstige effecten op kwaliteit van leven dubbel geteld wordt, aangezien de impact van deze bijwerkingen (zie tabel 10) ook door de periodieke EQ-5D-5L vragenlijsten die afgenomen zijn in EXPLORER-HCM ondervangen wordt. Daarnaast was de incidentie van behandel-gerelateerde bijwerkingen laag en vergelijkbaar tussen beide behandelarmen.

Discussie utiliteiten

- In het model worden de NYHA IV utiliteiten gelijkgesteld aan die van NYHAIII. Dit heeft mogelijk een impact op de resultaten, de registratiehouder heeft hier een scenario voor toegevoegd. Verder zijn de gebruikte utiliteiten in de base-case hoger dan die van de algemene populatie. De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut de gecorrigeerde waarden toegepast in de base-case in plaats van in een scenarioanalyse.

2.3.3 *Kosten*

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten zijn verschillende databronnen gebruikt: databases, bronnen uit de literatuur, G-standaard van de Z-index september 2023,^[22] richtlijn voor economische evaluatie en de kostenhandleiding,^[23, 24] en van eerdere farmaco-economische beoordelingen van het Zorginstituut.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2022. Dit lijkt vooralsnog niet goed te zijn gegaan. Kosten voor bv. huisartsbezoek waren in 2014 €33, maar gecorrigeerd voor inflatie naar het jaar 2022 met de consumentenprijsindex (CPI) van het CBS komt dit uit op €40,13 in 2022 in plaats van de €35,09 zoals gebruikt in het model. Dit is niet hersteld in de nieuwe versie van het model. Echter, de invloed hiervan op de resultaten is gering.

Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenarioanalyse.

Kosten voor genotype testen

De SmPC voor mavacamten adviseert patiënten alvorens het starten van hun mavacamten behandeling te testen op het Cytochrome P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) gen zodat hun CYP2C19 fenotype bepaald kan worden. Patiënten met het fenotype 'trage metaboliseerder' kennen hogere plasmaconcentraties van mavacamten + standaardbehandeling waardoor zij een aangepaste dosering van hun mavacamten behandeling vereisen. De kosten voor een genotype test worden meegenomen als one-off cost aan de start van het model. Er is aangenomen dat de gehele populatie een genotype test ondergaat ten tijde van model initiatie. De kosten per patiënt worden getoond in Tabel 13.

Tabel 13: Kosten voor het bepalen van het CYP2C19 fenotype

Test	Frequentie	Kosten (€) per eenheid	Referentie
Genotype test	Eenmalig	€84,25	Erasmus Medisch Centrum – kosten voor een CYP2D6 test ^[25]

In het model maken alle patiënten kosten voor behandeling, tot het moment van overlijden.

Mavacamten is beschikbaar in tabletten van 2,5 mg, 5 mg, 10 mg en 15 mg. Alle doses hebben een verpakkingsgrootte van 28 tabletten, waarbij één tablet per dag ingenomen wordt. De kosten per verpakking zijn €1.341,55, (€17,500 per patiënt per jaar, in BIA €17.488,06) onafhankelijk van de dosis (tabel 14). Bij het modelleren van de kosten is rekening gehouden met het feit dat patiënten soms een dosis overslaan, of tijdelijk stoppen met mavacamten. In EXPLORER-HCM hield 98,64% van de patiënten zich aan het behandelprotocol, waar de behandelkosten van mavacamten in het model op aangepast zijn.

De kosten voor medicijnen zijn verkregen op basis van data over jaarlijkse kosten per patiënt, de gebruikte doses en de doseerfrequentie. Details over de doses, de doseerfrequentie en bijbehorende bronnen zijn gespecificeerd in Tabel 15 voor bètablokkers en niet-dihydropyridine calciumantagonisten. Kosten voor bètablokkers en niet-dihydropyridine calciumantagonisten zijn gebaseerd op de Z-index van september 2023.^[22] Kosten van myectomie zijn gebaseerd op de diagnose behandelcombinatie (DBC) code 979001196 voor een minder ingewikkelde operatie aan de hartwand bij een hartaandoening/ longaandoening, welke gelinkt was aan de diagnostische code 2450 voor obstructieve HCM en zorgactiviteit 033029. ASA kosten zijn gebaseerd op DBC code 979001221 voor een dotterbehandeling tijdens een ziekenhuisopname klasse 3 bij een hartaandoening/longaandoening bij zorgactiviteit 033240, wederom voor diagnose 2450 voor obstructieve HCM. Deze kosten zijn beiden gebaseerd op de tarieven voor 2023.

Kosten per dosis zijn vermenigvuldigd met het aantal doses per cyclus om de totale behandelkosten per cyclus voor elke behandeling te berekenen (Tabel 17). De marktaandelen van deze verschillende behandelingen (Tabel 16) zijn gebruikt om de gemiddelde kosten per patiënt te berekenen. Alle marktaandelen werden verkregen uit Nederlandse adviesraden.^[6, 13]

Tabel 14: Medicijnkosten van mavacamten

Medicijn	Doseerfrequentie	Dosis per tablet	verpakkingsgrootte	Lijstprijs (per verpakking/procedure)	Bron
Mavacamten	Eenmaal daags, oraal	2,5mg/5mg/10mg/15mg	28	€1.341,55	Z-index september 2023, 17180058 17180066 17180074 17180082

Tabel 15: Medicijnkosten en behandelkosten voor standaardbehandeling en daaropvolgende behandelingen

Medicijn	Doseerfrequentie	Dosis per tablet	Verpakkingsgrootte	Lijstprijs (per verpakking/procedure)	Bron
----------	------------------	------------------	--------------------	---------------------------------------	------

Metoprolol	Driemaal daags, oraal	50	90	€3,15	Z-index september 2023, 16592115
Bisoprolol	Eenmaal daags, oraal	10	30	€0,90	Z-index september 2023, 15816893
Nebivolol	Eenmaal daags, oraal	5	30	€1,29	Z-index september 2023, 16731131
Diltiazem hydrochloride	Driemaal daags, oraal	60	90	€5,65	Z-index september 2023, 14309599
Verapamil hydrochloride	Tweemaal daags, oraal	120	50	€7,81	Z-index september 2023, 17094623
Alcoholablatietherapie	Eenmalige procedure in het model			€ 9.337,41	NZa DBC 979001221 ; 2023
Myectomie	Eenmalige procedure in het model			€ 18.603,64	NZa DBC 979001196 ; 2023

Tabel 16: Marktaandelen van de verschillende behandelingen

Behandeling	Proportie van de patiënten	Referentie
Marktaandelen van bètablokkers en/of niet-dihydropyridine calciumantagonisten		
Bètablokkers	68,04%	Nederlandse klinische experts ^[6, 13]
Niet-dihydropyridine calciumantagonisten	21,25%	
Bètablokkers en/of niet-dihydropyridine calciumantagonisten	10,71%	
Marktaandelen van de verschillende bètablokkers		
Metoprolol	50%	Nederlandse klinische experts ^[6, 13]
Bisoprolol	30%	
Nebivolol	20%	
Marktaandelen van de verschillende niet-dihydropyridine calciumantagonisten		
Diltiazem	10%	Nederlandse klinische experts ^[6, 13]
Verapamil	90%	
Marktaandelen van de verschillende septale reductie therapieën		
Alcoholablatietherapie	50%	Nederlandse klinische experts ^[6, 13]
Myectomie	50%	

Tabel 17: Medicatiekosten per cyclus per behandeling

Behandeling	Kosten per cyclus (€)	Referentie
Bètablokkers	€2,20	

Niet-dihydropyridine calciumantagonisten	€8,40	Gewogen berekening op basis van tabel 14, 15 en 16
Bètablokkers en/of niet-dihydropyridine calciumantagonisten (standaardbehandeling)	€4,42	
Mavacamten + standaardbehandeling	€1.327,72	
SRT + standaardbehandeling	€13.974,95	

Kosten voor zorgproducten

Zorggebruik werd gebaseerd op expert opinie. Voor eerstelijnszorg werd alleen gebruik gemaakt van schattingen gegeven door Britse experts.^[15] Volgens de registratiehouder zijn deze gevalideerd door Nederlandse klinische experts.^[6] Nederlandse expert opinie was niet mogelijk omdat klinisch experts geen uitspraak deden over zorggebruik in de eerstelijns. Voor de tweedelijns was dit wel mogelijk. Daarnaast konden de Nederlandse experts geen schattingen geven over het gebruik van defibrillatoren en pacemakers. Volgens de registratiehouder is het gebruik van defibrillatoren niet afhankelijk van NYHA-klasse, en is geen onderdeel van de risicostratificatie voor plotselinge hartdood, en pacemakers worden maar zelden gebruikt. Daarom werden defibrillatoren en pacemakers niet meegenomen in deze farmaco-economische analyse.

In overeenstemming met de modelstructuur en om de correlatie tussen ernst van de ziekte (uitgedrukt in NYHA-klasse) en zorggebruik te kunnen meenemen, werden alle schattingen voor zorggebruik gespecificeerd naar NYHA-klasse. De schattingen van het jaarlijkse zorggebruik werden omgezet naar zorggebruik per cyclus in het model. Kosten voor de verschillende zorgproducten werden verkregen op basis van de Nederlandse kostenhandleiding en NZa tarieventabellen.^[24, 26] Een overzicht van het zorggebruik en van de kosten per activiteit is weergegeven in Tabel 18. De frequenties van de zorgproducten per cyclus werden vermenigvuldigd met de bijbehorende kosten om de totale kosten voor alle zorgproducten te berekenen.

Tabel 18: Zorggebruik en kosten voor zorgproducten

Zorgproduct	Zorggebruik per jaar				Bron	Kosten (€) per eenheid	Bron
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV			
Eerstelijnszorg							
Verpleegkundig consult	0,32	0,50	1,71	3,57	Expert-opinie ^[15]	8,61	ZIN kostenhandleiding – verpleegkundig bezoek
Huisartsconsult	0,46	0,89	1,57	3,14		35,09	ZIN kostenhandleiding – standaard huisarts consult*
Huisartsenpost	0,00	0,00	0,71	1,71		35,09	Zelfde als huisarts consult **
Tweedelijnszorg							

Medisch specialist	1,5	1,5	2,5	3,5	Nederlandse klinische experts ^[6]	86,13	ZIN kostenhand- leiding – Medisch specialist
HF ver- pleeg- kundige	0,0	0,0	0,5	1,75		8,61	ZIN kos- tenhand- leiding – verpleeg- kundig bezoek *
Zieken- huisop- name	0,0	0,0	0,5	1,5		5.061,44	NZa DBC tarieven- tabel. 2022. DBC: 9790012 ***
Spoedei- sende hulp	0,0	0,0	0,5	1,5		275,40	ZIN kos- tenhand- leiding – Spoedei- sende hulp
Test/procedure							
ECHO procedure	1,0	1,0	1,5	1,5	Nederlandse klinische experts ^[6]	151,88	NZa DBC tarieven- tabel. 2019. DBC: 039494
12 lead ECG procedure	1,0	1,5	2,5	3,5		51,77	NZa DBC tarieven- tabel. 2019. DBC: 039757
Cardiale MRI procedure	0,2	0,2	0,2	0,2		410,40	NZa DBC tarieven- tabel. 2019. DBC: 085190
CPET procedure	1,0	1,0	0,0	0,0		51,77	NZa DBC tarieven- tabel. 2019. DBC: 039757
BNP en NT- pro-BNP test	0,5	1,0	1,5	2,5		16,45	NZa DBC tarieven- tabel. 2019. DBC: 070820
Troponin T en I test	0,5	1,0	1,5	2,5		8,90	NZa DBC tarieven- tabel. 2019. DBC: 074899

48 uren Holter monito- ring	0,75	1,0	1,5	1,5		143,93	NZa DBC tarieven- tabel. 2019. DBC: 039755
-----------------------------------	------	-----	-----	-----	--	--------	---

* Kosten voor een verpleegkundig consult werden genomen als verpleegkundig telefonisch contact van maximaal 15 minuten.

** Kosten voor de huisartsenpost werden gelijkgesteld aan de kosten voor een normaal huisartsconsult omdat hier geen andere kosten beschikbaar voor zijn.

*** Kosten voor een verpleegdag van maximaal 10 dagen. Klinische experts hebben aangegeven dat de gemiddelde ziekenhuisopname 7 dagen duurt voor NYHA III patiënten en 10 dagen voor NYHA IV patiënten. Opmerking: Alle kosten van voor 2022 werden geïndexeerd naar 2022 door middel van de gezondheid CPI. (106)

Toedieningskosten en monitoringskosten

Toedieningskosten werden alleen meegenomen voor invasieve SRT procedures. Aangenomen werd dat geen toedieningskosten voor orale medicatie worden gemaakt. Door de grote overlap tussen zorggebruik en monitoring, wordt hier onder monitoring enkel de monitoring van mavacamten bovenop de standaardbehandeling verstaan.

Gebaseerd op de *summary of product characteristics* (SmPC), werd aangenomen dat bij behandeling met mavacamten er in het eerste jaar gemiddeld zes extra bezoeken aan medisch specialisten nodig zijn ten opzichte van standaardbehandeling, waarbij bij elk bezoek een echocardiogram uitgevoerd wordt.^[5] Een overzicht van de monitoringskosten die gebruikt worden bovenop de kosten zoals gepresenteerd in Tabel 18, is weergegeven in Tabel 19. Deze extra kosten zijn alleen van toepassing in het eerste jaar met behandeling met mavacamten. Voor patiënten op standaardbehandeling gelden enkel de kosten zoals gespecificeerd in Tabel 18. Vanaf het tweede jaar zijn de kosten voor zorggebruik en monitoring dus gelijk voor mavacamten + standaardbehandelingen en standaardbehandeling alleen. De totale kosten voor zorggebruik en monitoring, per jaar en per cyclus, worden weergegeven in Tabel 20.

Tabel 19: Monitoringskosten voor patiënten die behandeld worden met mavacamten + standaardbehandeling, in het eerste jaar van de behandeling

Zorgproduct	Zorggebruik per jaar				Bron	Kosten (€)	Bron
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV			
ECHO procedure	5,00	5,00	4,50	4,50	Gemiddeld 6 specialistische bezoeken in het eerste jaar ^[5]	151,88	NZa DBC tarieven- tabel. 2019. DBC: 039494
Medisch specialist	4,50	4,50	3,50	2,50		86,13	ZIN kostenhand- leiding – Medi- sche specialist

Tabel 20: Totale kosten voor zorggebruik en monitoring

NYHA- klasse	Kosten per jaar – mavacamten jaar 1	Kosten per cyclus - mavacamten jaar 1	Kosten per jaar - mavacamten na jaar 1, en standaardbehandeling	Kosten per cyclus- mavacamten na jaar 1, en standaardbehandeling
NYHA I	€ 1.146,98	€ 87,93	€ 606,38	€ 46,49
NYHA II	€ 1.146,98	€ 87,93	€ 697,50	€ 53,47
NYHA III	€ 984,91	€ 75,50	€ 3.676,27	€ 281,82
NYHA IV	€ 898,78	€ 68,90	€ 9.293,35	€ 712,43

Kosten voor behandeling van ongunstige effecten

Kosten voor behandeling van ongunstige effecten werden gebaseerd op opendisdata van de NZa.^[26] In het model werden de kosten van ongunstige effecten berekend door de frequentie van ongunstige effecten (Tabel 10) en de behandelkosten van elk ongunstig effect. De kosten voor de behandeling van ongunstige effecten zijn weergegeven in Tabel 21.

Tabel 21: Kosten voor de behandeling van ongunstige effecten

Ongunstig effect	Kosten	Referentie
Syncope	€ 1.030	opendisdata, DBC code 182199008
<i>Transient ischemic attack</i> (TIA)	€ 1.080	opendisdata, DBC code 099999006
Congestief hartfalen	€ 345	opendisdata, DBC code 099899060
Virale gastro-enteritis	€ 290	opendisdata, DBC code 119499078
Urineweginfectie	€ 590	opendisdata, DBC code 149999048

Terminale zorgkosten

Patiënten die sterven in het model krijgen éénmalige kosten toebedeeld aan het einde van hun leven. Hierdoor wordt rekening gehouden met de kosten van palliatieve zorg in de laatste maand dat patiënten nog in leven zijn. Deze terminale zorgkosten worden op alle patiënten in het model toegepast, onafhankelijk van de doodsoorzaak (door obstructieve HCM of andere oorzaken). Deze kosten werden geschat op basis van de kosten voor een ziekenhuisopname in verband met palliatieve zorg, verkregen uit opendisdata (Tabel 22).

Tabel 22: Terminale zorgkosten

Product	Kosten	Referentie
Terminale zorgkosten	€ 6.160,00	opendisdata, DBC code 990040003

Patiënt en familiekosten en kosten in andere sectoren

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

Mantelzorg kosten

Kosten voor mantelzorg zijn meegenomen in de base case analyse. Tijdens een adviesraad werd met klinische experts besproken hoeveel uren mantelzorg obstructieve HCM patiënten gemiddeld nodig hebben. De Nederlandse klinische experts schatten het aantal uren per week in op 0, 7, 35 en 56 voor respectievelijk NYHA I, NYHA II, NYHA III en NYHA IV voor beide behandelarmen.^[6, 13] Deze schattingen werden omgezet naar het aantal uren per cyclus, en vermenigvuldigd met de productiviteitskosten per uur zoals gespecificeerd in de Nederlandse kostenhandleiding (zie Tabel 21).

De impact van alternatieve schattingen voor het aantal mantelzorguren in NYHA I (0 uur), II (5 uren), III (15 uren) en IV (45 uren) zoals gerapporteerd in het FE rapport voor tafamidis voor de behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloidose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie én NYHA-klasse I-II werden in een scenario geanalyseerd.^[27]

Reiskosten

Reiskosten voor tweedelijnszorg werden meegenomen in het model. De reiskosten per kilometer (km) en parkeerkosten werden verkregen uit de Nederlandse kostenhandleiding, en geïndexeerd naar 2022 kosten doormiddel van de CPI voor alle bestedingen. In lijn met de Nederlandse kostenhandleiding werd aangenomen dat patiënten gemiddeld 7 km van en naar het ziekenhuis moeten reizen.^[24] Er werd aangenomen dat de patiënt voor elk ziekenhuisbezoek (zie tweedelijnszorg Tabel 18)

naar het ziekenhuis moet reizen, en dat alle patiënten met de auto naar het ziekenhuis gaan.

Kosten voor productiviteitsverliezen

Aangezien de gemiddelde leeftijd van de patiëntenpopulatie (59 jaar) lager is dan de Nederlandse pensioenleeftijd, werden kosten voor productiviteitsverliezen meegenomen in het model. Volgens data van het CBS werken Nederlandse mannen en vrouwen van 59 jaar gemiddeld 32,40 uur per week. Het percentage mannen en vrouwen van 59 jaar dat werkt is gemiddeld 72,3%. De productiviteitskosten voor mannen en vrouwen zijn €42,45 per uur (kostenhandleiding geïndexeerd naar 2022).

De kosten voor verlies van productiviteit door lange termijn afwezigheid worden toegepast vanaf cyclus 2, de eerste mogelijkheid in het model waarop patiënten verslechtering van de NYHA-klasse ervaren kunnen hebben ten opzichte van de voorgaande periode. Het percentage patiënten dat niet kan werken door lange termijn absentie werd geschat op 12%, 39%, 83% en 99% voor respectievelijk NYHA-klasse I, II, III en IV. Deze percentages zijn gebaseerd op het farmaco-economisch rapport voor sacubitril/valsartan (Entresto®) bij symptomatisch chronisch hartfalen, en zijn gevalideerd door Nederlandse klinische experts.^[6, 13, 28] Vanwege de chronische aard van obstructieve HCM werd aangenomen dat alle patiënten langdurig verzuim hebben, langer dan de frictieperiode.

De kosten voor lange termijn verzuim werden berekend met behulp van de frictiekostenmethode, in lijn met de kostenhandleiding. Het totaal aantal ingevulde vacatures in 2022 (laatst beschikbare data) was 1.507.000, en het gemiddelde aantal open vacatures was 444.400, gebaseerd op data van het CBS. $365 / (1.507.000/444.400) + 28$ resulteerde in een geschatte frictieperiode van 136 dagen.

De kosten voor productiviteitsverliezen werden op twee manieren meegenomen in het model:

- 1) In de tweede cyclus van het model, waar de kosten van patiënten die lange termijn verzuim hebben door hun ziekte wordt berekend. Deze wordt berekend door de productiviteitskosten per uur x het gemiddeld aantal werkende patiënten per week / 7 (om het om te zetten naar dagen) x het percentage patiënten die werken x het percentage patiënten met lang verzuim) x de frictieperiode.
- 2) De productiviteitsverliezen door het vroegtijdig overlijden van patiënten. Deze kosten werden alleen toebedeeld aan patiënten die overlijden voor de pensioenleeftijd, en werden toegeschreven aan de cyclus waarin de patiënt overlijdt. De formule die hiervoor gebruikt wordt is identiek aan de formule gespecificeerd in punt 1, behalve dat er niet vermenigvuldigd wordt met het percentage patiënten met lang verzuim, maar met (1 minus het percentage patiënten met lang verzuim). Hierdoor wordt voorkomen dat voor één patiënt op twee tijdstippen productiviteitsverliezen toegekend worden.

De productiviteitsverliezen worden toegepast vanaf modelcyclus twee, het eerste moment in het model waarop patiënten verslechtering van hun NYHA-klasse ervaren. Dit verzekert dat productiviteitsverliezen enkel worden toegepast op het proportie patiënten die langere tijd niet kunnen werken door een verslechtering van hun NYHA-klasse.

Tabel 23: Inputwaardes voor indirecte kosten in het model

Component	Kosten/aantal	Referentie
Mantelzorg kosten		
Tijdskosten van mantelzorgers, vervangingskosten per uur	€17,10	ZIN kostenhandleiding
Aantal uren mantelzorg per week in NYHA I	0	

Aantal uren mantelzorg per week in NYHA II	7	Nederlandse klinische experts
Aantal uren mantelzorg per week in NYHA III	35	
Aantal uren mantelzorg per week in NYHA IV	56	
Reiskosten		
Gemiddelde afstand van huishouden naar ziekenhuis (heen en terug, km)	14	ZIN kostenhandleiding
Reiskosten per kilometer	€0,23	
Parkeerkosten per bezoek	€3,66	
Gemiddelde aantal bezoeken in NYHA I	1,5	Nederlandse klinische experts, totaal van het aantal bezoeken in de tweede lijn
Gemiddelde aantal bezoeken in NYHA II	1,5	
Gemiddelde aantal bezoeken in NYHA III	4	
Gemiddelde aantal bezoeken in NYHA IV	8,25	
Kosten voor productiviteitsverliezen		
Productiviteitskosten per uur	€42,45	ZIN kostenhandleiding
Gemiddeld aantal uren werken per week	32,4	CBS. StatLine – Werkzame beroepsbevolking; arbeidsduur
Percentage patiënten die werken	72,3%	
Pensioenleeftijd	66,58	De Nederlandse overheid
% met lang verzuim in NYHA I	12%	ZIN – farmaco-economisch rapport voor sacubitril/valsartan (Entresto®) bij symptomatisch chronisch hartfalen 2016. Gevalideerd door Nederlandse klinische experts
% met lang verzuim in NYHA II	39%	
% met lang verzuim in NYHA III	83%	
% met lang verzuim in NYHA IV	99%	
Frictieperiode (dagen)	135,64	ZIN kostenhandleiding

Opmerking: alle kosten van voor 2022 werden naar 2022 geïndexeerd doormiddel van de CPI voor alle bestedingen

Indirect medische kosten

In een scenarioanalyse werden de indirect medische kosten (als gevolg van langere overleving met mavacamten + standaardbehandeling) geïncorporeerd. Deze werden verkregen door middel van de *practical application to include future disease costs* (PAID) applicatie, versie 3.0. De totale indirecte medische kosten die voor de scenarioanalyse in het model zijn opgenomen, zijn weergegeven in Tabel 24.

Tabel 24: Totale indirecte medische kosten, geïncorporeerd in een scenarioanalyse

Discontovoet	Mavacamten + standaardbehandeling	Standaardbehandeling
4%	€105.019,48	€91.713,68
0%	€178.695,42	€141.888,20

Discussie kosten

- Het zorggebruik is gebaseerd op expert opinie. Dit maakt het zorggebruik en de daardoor de kosten erg onzeker.

2.3.4 *Modelaanname*s

In Tabel 25 worden de aanname s weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder, ook staat er aangegeven of deze aanname s zijn onderzocht in scenarioanalyses.

Tabel 25: Overzicht van gedane aanname s

	Model input	Aanname	Referentie
1.	Tijdshorizon	De tijdshorizon is levenslang	ZIN richtlijn

2.	Korte termijn transitiekansen	De uitkomsten van de internationale EXPLORER-HCM studie zijn representatief voor de beoogde Nederlandse patiëntenpopulatie	De beroepsgroep bevestigt dat de EXPLORER-HCM studiepopulatie representatief kan worden geacht voor de Nederlandse obstructieve HCM populatie die in aanmerking zouden komen voor behandeling met mavacamten. Dit is ook onafhankelijk bevestigd door Nederlandse klinische experts.
3.	Lange termijn transitiekansen	Patiënten ondergaan natuurlijke ziekteprogressie in het model. Deze ziekteprogressie is langzamer bij behandeling met mavacamten dan met standaardbehandeling	Klinische experts hebben onderstreept dat het includeren van natuurlijke ziekteprogressie in het model zeer belangrijk is. ^[6, 13, 28] Natuurlijke ziekteprogressie voor patiënten met obstructieve HCM is beschreven in de literatuur. ^[1, 2] Vanwege het werkingsmechanisme van mavacamten, zijn klinische experts het ermee eens dat mavacamten waarschijnlijk de natuurlijke ziekteprogressie vertraagd ten opzichte van de standaardbehandeling.
4.	Stopzetting van behandeling met mavacamten vanwege een gebrek aan respons in week 30	Patiënten die in week 30 geen verbetering hebben in NYHA-klasse t.o.v. baseline stoppen met mavacamten	Deze aanname werd ondersteund door klinische experts in zowel internationale als Nederlandse adviesraden, omdat het onwaarschijnlijk is dat patiënten doorgaan met mavacamten als er geen bewijs is dat het de klinische symptomen verbetert. ^[6, 13, 15]
5.	Stopzetting van mavacamten vanwege het optreden van ongunstige effecten na week 30	Lange termijn frequenties van het stopzetten van mavacamten kunnen afgeleid worden uit EXPLORER-HCM	Omdat er geen lange termijn studies zijn die de stopzetting van behandeling met mavacamten rapporteren, is de conservatieve aanname gemaakt dat de frequenties in EXPLORER-HCM doorgetrokken zijn naar een levenslange tijdshorizon.
6.	Behandelingen nadat patiënten stoppen met mavacamten	Alle patiënten die stoppen met mavacamten ontvangen standaardbehandeling	Deze aanname is besproken tijdens een Nederlandse adviesraad, en werd ondersteund door de experts. ^[6, 13]
7.	Gebruik van disopyramide	Het gebruik van disopyramide is niet meegenomen in deze farmaco-economische analyse	Nederlandse experts schatten het gebruik van disopyramide in tussen de 0-2%, wat verder ondertekend wordt door de beroepsgroep welke stelt dat patiënten in Nederland "niet of nauwelijks behandeld worden met add-on disopyramide". Het besluit om disopyramide om die reden uit het model te laten werd ondersteund door Nederlandse experts. ^[6, 13]
8.	Effectiviteit en veiligheid van standaardbehandeling na een SRT	Bètablokkers en/of niet-dihydropyridine calcium-antagonisten na een SRT is even effectief en veilig als voor een SRT. Er wordt aangenomen dat de natuurlijke ziekteprogressie en frequentie van ongunstige effecten hetzelfde is	Deze conservatieve aanname werd gemaakt omdat de review die uitgevoerd werd om de effectiviteit en de veiligheid van verschillende obstructieve HCM behandeling te onderzoeken, geen studies identificeerde die hier bruikbare data voor hadden.

9.	Utiliteiten	Gebaseerd op EXPLORER-HCM, waarbij de EQ-5D-5L scores voor NYHA I (en voor NYHA II) hoger waren dan de EQ-5D-5L scores in de algemene populatie (scenario). Op verzoek van het Zorginstituut zijn in de base case de utiliteiten gebruikt die zoals verkregen uit EXPLORER-HCM, zijn geschaald naar waardes gerapporteerd voor de algemene populatie	Er wordt aangenomen dat de hogere utiliteit van NYHA-klasse I (en, in mindere mate, NYHA II) mogelijk voortkomt uit de grote medische nood in dit ziektegebied, waarbij patiënten met NYHA-klasse II/III (d.w.z. de beoogde patiëntenpopulatie) aanzienlijke veranderingen in hun levensstijl hebben gemaakt bij gebrek aan geschikte therapieën om hun aandoening te behandelen. Het starten van een nieuwe therapie kan leiden tot veranderingen in de levensstijl van de patiënt, waardoor de patiënt zich beter gaat voelen dan de norm (d.w.z. een halo-effect). Deze veronderstelling werd bestudeerd in een Britse adviesraad, waarbij alle klinische experts het eens waren met deze hypothese. ^[15]
10.	Utiliteiten voor NYHA IV	De kwaliteit van leven voor patiënten in NYHA IV is gelijk aan de kwaliteit van leven voor patiënten in NYHA III	Utiliteit voor NYHA IV patiënten kon niet uit EXPLORER-HCM verkregen worden. Eerdere kosteneffectiviteitsmodellen gingen uit van een lagere kwaliteit van leven met hogere NYHA-klasse, waardoor de huidige aanname de kwaliteit van leven van patiënten met NYHA IV waarschijnlijk overschat. Omdat patiënten behandeld met enkel standaardbehandeling t.o.v. patiënten behandeld met mavacamten + standaardbehandeling een ongunstig NYHA profiel hebben, is dit een conservatieve aanname. Aangezien het percentage NYHA IV patiënten in het model er laag is, is het aannemelijk dat deze aanname maar een beperkte invloed heeft op model uitkomsten.
11.	Disutiliteiten van ongunstige effecten	Disutiliteiten van ongunstige effecten werden niet meegenomen in het model	Er werd aangenomen dat het effect van ongunstige effecten op de kwaliteit van leven gevangen werd in de EQ-5D-5L uitkomsten van EXPLORER-HCM.
12.	Zorgproducten – eerstelijnszorg	Het eerstelijnszorggebruik is geschat op basis van Britse expertopinie	Er is een gebrek aan alternatieve schattingen. Nederlandse cardiologen konden geen schattingen geven over eerstelijns-zorggebruik. ^[6]

2.4 Validatie

2.4.1 Validatie van het conceptuele model

Het conceptuele model is gevalideerd in een adviesraad in het Verenigd Koninkrijk, en in een Nederlandse adviesraad. De belangrijkste aannames zijn besproken in een Nederlandse adviesraad, die bestond uit twee cardiologen gespecialiseerd in obstructieve HCM en een gezondheidseconoom.^[6, 13, 15]

2.4.2 Validatie van de input data

Input data werd besproken tijdens de Nederlandse adviesraad.^[6, 13] De volgende parameters zijn besproken: patiëntkenmerken, vergelijkende behandeling, vervolgbehandelingen, modelstructuur, marktaandeel, effectiviteit van behandeling, ziekteprogressie, stoppen met behandeling, mortaliteit, kwaliteit van leven, mantelzorguren, productiviteitsverliezen en zorggebruik.

2.4.3 Technische validatie

Voor de technische validatie van het model zijn richtlijnen voor het bouwen van kosteneffectiviteitsmodellen gevolgd. Daarnaast zijn er meerdere interne kwaliteitscontroles

ingebouwd in het model om ervoor te zorgen dat de berekeningen logische uitkomsten geven. Zo werd er bijvoorbeeld gecontroleerd of totale bezetting over de gezondheidstoestanden optelde naar 100%, en dat de bezetting van de *death* gezondheidstoestand opliep over de tijd.

Er is een uitgebreide kwaliteitscontrole uitgevoerd door een senior modelleur van het bedrijf dat het kosteneffectiviteitsmodel gebouwd heeft (OPEN Health). Deze modelleur was niet betrokken bij de ontwikkeling van het model. Er is een reeks aan vooraf gespecificeerde testen uitgevoerd, waardoor de kans op programmeerfouten geminimaliseerd werd. Ten slotte is er een uitgebreide kwaliteitscontrole uitgevoerd door een andere consultancy, HEOR Ltd, waarbij twee modelleurs die niet betrokken waren bij eerdere werkzaamheden voor mavacamten, het model getest hebben.

2.4.4 Output validatie

De modeluitkomsten zijn vergeleken met de uitkomsten van EXPLORER-HCM. Zo werd de NYHA verdeling op week 30 uit de EXPLORER-HCM studie vergeleken met die uit het model om er zeker van te zijn dat hier geen discrepantie in zat. Deze controle is weergegeven in Tabel 26.

Tabel 26: Vergelijking van de NYHA-klasse verdeling na 30 weken tussen de geobserveerde data in EXPLORER-HCM en de modelanalyse

NYHA-klasse	NYHA verdeling in de mavacamten + standaardbehandeling arm		NYHA verdeling in de standaardbehandeling arm	
	EXPLORER-HCM, %*	MODEL, %	EXPLORER-HCM, %*	MODEL, %
I	49,6	50,1	21,1	21,2
II	42,3	42,7	57,8	58,3
III	6,5	6,5	19,5	19,5
IV	0,0	0,0	0,0	0,0

*Van vier patiënten in EXPLORER-HCM was de NYHA-klasse onbekend (2 in de mavacamten + standaardbehandeling arm en twee in de standaardbehandeling arm)

Discussie validatie

Het Zorginstituut kan zich vinden in de validatie.

2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)

De deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Model parameters zijn gevarieerd naar de waarden zoals weergegeven in bijlage 2. Indien beschikbaar zijn de parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Indien het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar was werd $\pm 20\%$ van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout, wat voor veruit de meeste parameters het geval was.

2.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

De registratiehouder geeft aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in bijlage 3. Voor de PSA heeft de registratiehouder 1.000 simulaties gerund.]

2.5.3 Scenarioanalyses

In de tabel met de aannames (paragraaf 2.3.4) staan al verschillende scenarioanalyses genoemd. De registratiehouder heeft ook nog de volgende analyses uitgevoerd (Tabel 27).

Tabel 27: Overzicht van uitgevoerde scenarioanalyses

#	Scenario	Beschrijving
1	Tijdshorizon van 10 jaar	Analyses waarbij een tijdshorizon van 10 of 20 jaar gebruikt worden, worden uitgevoerd om de incrementele kosten, effecten en de ICUR over een kortere tijdshorizon te bepalen. Na 10 of 20 jaar zal een (klein) deel van de gemodelleerde populatie nog in leven zijn. Alle kosten en levensjaren na deze 10 of 20 jaar worden niet meegenomen in deze scenarioanalyses.
2	Tijdshorizon van 20 jaar	
3	Inclusie van indirecte medische kosten	In lijn met de richtlijnen van ZIN, is er een scenario-analyse uitgevoerd waarbij indirecte medische kosten (d.w.z. zorguitgaven als gevolg van de verhoogde overleving met mavacamten) zijn geïncorporeerd.
4	Exclusie van mantelzorgkosten	In lijn met de richtlijnen van ZIN, zijn er scenarioanalyses uitgevoerd waarbij het effect van maatschappelijke kosten worden geëvalueerd.
5	Exclusie van reiskosten	
6	Exclusie van productiviteitsverliezen	
7	Exclusie van alle maatschappelijke kosten	
8	Korte termijn transitiekansen: gebaseerd op EXPLORER-HCM tot week 30 voor beide behandelarmen	Korte termijn transitiekansen voor beide armen waren berekend op basis van enkel de duur waarvoor data uit EXPLORER-HCM beschikbaar was voor mavacamten.
9	Korte termijn transitiekansen: gebaseerd op EXPLORER-LTE tot week 46	Korte termijn transitiekansen waren berekend aan de hand van alle patiënten (zowel patiënten die eerder in EXPLORER-HCM met mavacamten behandeld waren als mavacamten-naïeve patiënten die eerder in EXPLORER-HCM op standaardbehandeling zaten) in EXPLORER-LTE voor de datacutoff op week 46.
10	Korte termijn transitiekansen: gebaseerd op EXPLORER-LTE week 106	Korte termijn transitiekansen waren berekend aan de hand van alle patiënten (zowel patiënten die eerder in EXPLORER-HCM met mavacamten behandeld waren als mavacamten-naïeve patiënten die eerder in EXPLORER-HCM op standaardbehandeling zaten) in EXPLORER-LTE voor de datacutoff op week 106.
11	Korte termijn transitiekansen: geaugmenteerde kansen op basis van EXPLORER-HCM data tot week 30 en EXPLORER-LTE data tot week 46	Korte termijn transitiekansen waren berekend aan de hand van gecombineerde data van patiënten die in EXPLORER-HCM voor het eerst op mavacamten kwamen en van patiënten die uit de placebo arm van EXPLORER-HCM voor het eerst mavacamten ontvingen in EXPLORER-LTE voor de data <i>cutoff</i> op week 46.
12	Korte termijn transitiekansen: geaugmenteerde kansen op basis van EXPLORER-HCM data tot week 30 en EXPLORER-LTE data tot week 106	Korte termijn transitiekansen waren berekend aan de hand van gecombineerde data van patiënten die in EXPLORER-HCM voor het eerst op mavacamten kwamen en van patiënten die uit de placebo arm van EXPLORER-HCM voor het eerst mavacamten ontvingen in EXPLORER-LTE voor de data <i>cutoff</i> op week 106.
13	Korte termijn transitiekansen: EXPLORER-HCM & VALOR-HCM	In dit scenario worden alternatieve korte termijn transitiekansen gebruikt, die geschat zijn door het includeren VALOR-HCM uitkomsten door het combineren van EXPLORER-HCM en VALOR-HCM.

14	Lange termijn transitiekansen: lange termijn transitiekansen worden gelijkgesteld aan de laatste geobserveerde transitiekansen op de korte termijn	In plaats van het behouden van de NYHA-klasse werden lange termijn transitiekansen gelijkgesteld aan de laatste geobserveerde transitiekansen voor de korte termijn. Dit was de laatste transitie matrix van week 26 tot week 30 uit EXPLORER-HCM voor mavacamten + standaardbehandeling en week 38 tot week 46 vóór de start van EXPLORER- LTE voor standaardbehandeling.
15	Exclusie van natuurlijke ziekteprogressie: er is geen verandering in NYHA-klasse na week 30 voor mavacamten en na week 46 voor standaardbehandeling (geen ziekteprogressie)	In de base case werd snelheid van natuurlijke ziekteprogressie bepaald op basis van de literatuur. Er zijn echter geen NYHA-specifieke ziekteprogressie snelheden gepubliceerd. Het gebruiken van één schatting voor alle NYHA-klassen leidt tot onzekerheid in de uitkomsten. In dit scenario blijven patiënten op mavacamten in dezelfde NYHA-klasse sinds hun meting aan het einde van EXPLORER-HCM (week 30). Patiënten op standaardbehandeling behouden de NYHA-klasse zoals geobserveerd aan de start van MAVA-LTE (week 46). Dit scenario wordt ondersteund door de stabilisatie van NYHA-klasse in de laatste metingen van de mavacamten arm in EXPLORER-HCM.
16	Exclusie van natuurlijke ziekteprogressie: er is geen verandering in NYHA-klasse na week 30 voor beide behandelingen (geen ziekteprogressie)	In dit scenario blijven patiënten op mavacamten en patiënten op standaardbehandeling in dezelfde NYHA-klasse vanaf hun laatste meting aan het einde van EXPLORER-HCM (week 30).
17	Natuurlijke ziekteprogressie: hetzelfde ziekteprogressie percentage wordt toegepast op zowel mavacamten + standaardbehandeling als standaardbehandeling	In plaats van een ziekteprogressiepercentage van 2,31% voor mavacamten + standaardbehandeling en 4,55% voor standaardbehandeling is er aangenomen dat de natuurlijke ziekteprogressie gelijk is voor mavacamten + standaardbehandeling en voor standaardbehandeling, namelijk 4,55% per jaar.
18	De effectiviteit van SRT is gebaseerd op studie van Knyshev et al. ^[14]	In deze scenarioanalyse wordt de effectiviteit van SRT gebaseerd op de Oekraïense studie gepubliceerd door Knyshev et al. (2013). ^[14]
19	De utiliteiten van gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op EXPLORER-HCM zonder schaling naar de algemene populatie	De utiliteiten van de gezondheidstoestanden geschat op basis van EXPLORER-HCM die gebruikt worden voor de base case analyse zijn hoger dan die van de algemene populatie. In deze scenarioanalyse werd het effect van deze hogere op de uitkomsten onderzocht. De geschatte EXPLORER-HCM utiliteiten zijn weergegeven in Tabel 12.
20	De utiliteit voor NYHA-klasse IV wordt gelijkgesteld aan de waarde zoals gemeten in EXPLORER-HCM	De utiliteit van NYHA IV kon in de utiliteitsanalyse niet geschat worden op basis van EXPLORER-HCM data. In deze scenarioanalyse wordt gebaseerd op bevindingen van de SLR voor utiliteiten in hartfalen een utiliteit van 0,66 aangenomen.
21	Inclusie van leeftijdsafhankelijke utiliteiten	Leeftijdsafhankelijke utiliteiten gebaseerd op Ara & Brazier (2010) werden toegepast.
22	Mortaliteit op basis van SHaRE	Hazard ratio's afgeleid van een interne multivariate analyse van data uit SHaRE worden toegepast om NYHA-klasse gerelateerde oversterfte te analyseren.
23	Mortaliteit op basis van Humedia EMR data	Hazard ratio's afgeleid van een interne analyse van data van Humedia EMR worden toegepast om NYHA-klasse gerelateerde oversterfte te analyseren.

24	Het aantal mantelzorguren is gebaseerd op het tafamidis FE. ^[27]	De mantelzorguren voor NYHA I, II, III en IV zoals gerapporteerd in het tafamidis FE voor wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie én NYHA-klasse I-II worden toegepast om de impact van mantelzorg verder te onderzoeken.
25	Mortaliteit op basis van ShaRE + het aantal mantelzorguren gebaseerd op het tafamidis FE dossier. ^[27]	De ShaRE alternatieve bron om NYHA-gerelateerde mortaliteit te schatten wordt samen met alternatieve mantelzorguren zoals in het FE van tafamidis werd gerapporteerd toegepast om het gecombineerde effect te onderzoeken.
26	Mortaliteit op basis van Humedia EMR data + het aantal mantelzorguren gebaseerd op het tafamidis FE dossier. ^[27]	De Humedia EMR alternatieve bron om NYHA-gerelateerde mortaliteit te schatten wordt samen met alternatieve mantelzorguren zoals in het FE van tafamidis werd gerapporteerd toegepast om het gecombineerde effect te onderzoeken.

2.5.4 Value Of Information (VOI) analyse

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van Mavacamten. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. De consequentie van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt. De registratiehouder heeft een VOI analyse uitgevoerd.

Discussie gevoeligheidsanalyses:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses.

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

3.1 Ziektelast

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektelast (Tabel 28) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziektelast tussen de 0,41 en 0,70 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening.

Door het gebruik van de lagere algemene populatie geschaalde utiliteiten in de base-case op verzoek van het Zorginstituut heeft dit geresulteerd in lagere utiliteiten in beide behandelarmen en daardoor ook een daling van QALYs, terwijl de LYs en kosten gelijk zijn gebleven aan de voorgaande base-case waarin de utiliteiten niet geschaald waren naar de algemene populatie. Door de daling in QALYs in de base-case zijn de QALYs voor patiënten op standaardbehandeling, zonder de nieuwe interventie lager. Als gevolg hiervan is de per de iMTA tool berekende ziektelast gestegen van 0,377 naar 0,410 en daarmee de referentiewaarde naar €50.000 per QALY ten opzichte van de eerder berekende €20.000 per QALY.

Tabel 28: Berekening ziektelast van symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Resterende QALYs met standaard behandeling	12,37 QALY
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	21,06 QALY
Absoluut QALY verlies (fair innings)	8,69 QALY
Proportional shortfall	0,41

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met mavacamten + standaardbehandeling resulteert in een winst in gewonnen levensjaren en QALYs ten opzichte van standaardbehandeling (zie tabel 29).

Tabel 29: Incrementele effecten van behandeling met mavacamten + standaardbehandeling versus standaardbehandeling (met en zonder discontering)

Met discontering (1,5%)			
	Mavacamten + standaardbehandeling	Standaardbehandeling	Vershil
Levensjaren			
NYHA I	9,18	1,60	7,58
NYHA II	6,35	8,54	-2,19
NYHA III	1,12	2,76	-1,64
NYHA IV	0,27	0,69	-0,42
Totaal	16,92	13,59	3,34
QALYs			
NYHA I	7,87	1,37	6,50
NYHA II	5,19	6,97	-1,78
NYHA III	0,79	1,96	-1,16
NYHA IV	0,19	0,49	-0,30
Totaal	14,04	10,79	3,25
Zonder discontering			
	Mavacamten + standaardbehandeling	Standaardbehandeling	Vershil
Levensjaren			

NYHA I	11,01	1,90	9,12
NYHA II	7,38	9,76	-2,37
NYHA III	1,28	3,10	-1,82
NYHA IV	0,32	0,82	-0,49
Total	20,00	15,57	4,43
QALYs			
NYHA I	9,44	1,62	7,81
NYHA II	6,03	7,97	-1,94
NYHA III	0,91	2,20	-1,29
NYHA IV	0,23	0,58	-0,35
Total	16,60	12,37	4,23

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met mavacamten + standaardbehandeling resulteert in € 48.825 extra kosten (verdisconteerd). Zie Tabel 30. voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. Het valt op dat het verschil in kosten vooral gedreven wordt door kosten van mavacamten en mantelzorgkosten. Het Zorginstituut benadrukt nogmaals dat mantelzorg volledig is gebaseerd op expert opinie, wat deze kostencategorie erg onzeker maakt. Deze categorie heeft ook de meeste invloed op de ICER (zie deterministische gevoeligheidsanalyses).

Tabel 30: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van Mavacamten versus Bètablokkers en/of niet-dihydropyridine calciumantagonisten, discontering 4%

	Mavacamten + standaardbehandeling (€)	standaardbehandeling (€)	Vershil (€)
Behandelkosten	129.397	2.107	127.290
<i>Mavacamten + standaardbehandeling</i>	<i>128.481</i>	<i>0</i>	<i>128.481</i>
<i>standaardbehandeling</i>	<i>317</i>	<i>585</i>	<i>-268</i>
<i>SRT + standaardbehandeling</i>	<i>579</i>	<i>1.466</i>	<i>-887</i>
<i>Post-SRT</i>	<i>21</i>	<i>56</i>	<i>-35</i>
Extra monitoringskosten in het eerste jaar	933	0	933
<i>NYHA I</i>	<i>475</i>	<i>0</i>	<i>475</i>
<i>NYHA II</i>	<i>422</i>	<i>0</i>	<i>422</i>
<i>NYHA III</i>	<i>35</i>	<i>0</i>	<i>35</i>
<i>NYHA IV</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>1</i>
Genotype testen	84	0	84
Kosten voor zorgproducten ¹	13.126	19.147	-6.020
<i>NYHA I</i>	<i>4.281</i>	<i>757</i>	<i>3.524</i>
<i>NYHA II</i>	<i>3.558</i>	<i>4.896</i>	<i>-1.338</i>
<i>NYHA III</i>	<i>3.359</i>	<i>8.523</i>	<i>-5.164</i>
<i>NYHA IV</i>	<i>1.928</i>	<i>4.971</i>	<i>-3.042</i>
Kosten voor behandeling van ongunstige effecten	529	593	-64
Indirecte kosten	81.670	154.544	-72.874
<i>Mantelzorg kosten</i>	<i>70.774</i>	<i>142.986</i>	<i>-72.212</i>
<i>Reiskosten</i>	<i>163</i>	<i>180</i>	<i>-17</i>
<i>Kosten voor productiviteitsverliezen</i>	<i>10.733</i>	<i>11.377</i>	<i>-644</i>
Terminale zorgkosten	3.054	3.577	-524

Totaal	228.793	179.968	48.825
Totaal (zonder discontering)	327.868	247.304	80.564

¹ Kosten voor zorgproducten omvatten o.a. ook de kosten voor monitoring (in alle behandeljaren). De extra monitoringskosten voor behandeling met mavacamten + standaardbehandeling in het eerste jaar worden hier apart gepresenteerd zoals geïntroduceerd in hoofdstuk 2.3.3.

² De verschillen die hier gepresenteerd worden kunnen mogelijk enigszins afwijken vanwege afronding.

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): € 14.638 per gewonnen levensjaar en € 15.019 per gewonnen QALY ten opzichte van standaardbehandeling (zie Tabel 31).

Tabel 31: Incrementele kosteneffectiviteit van Mavacamten versus Bètablokkers en/of niet-dihydropyridine calciumantagonisten

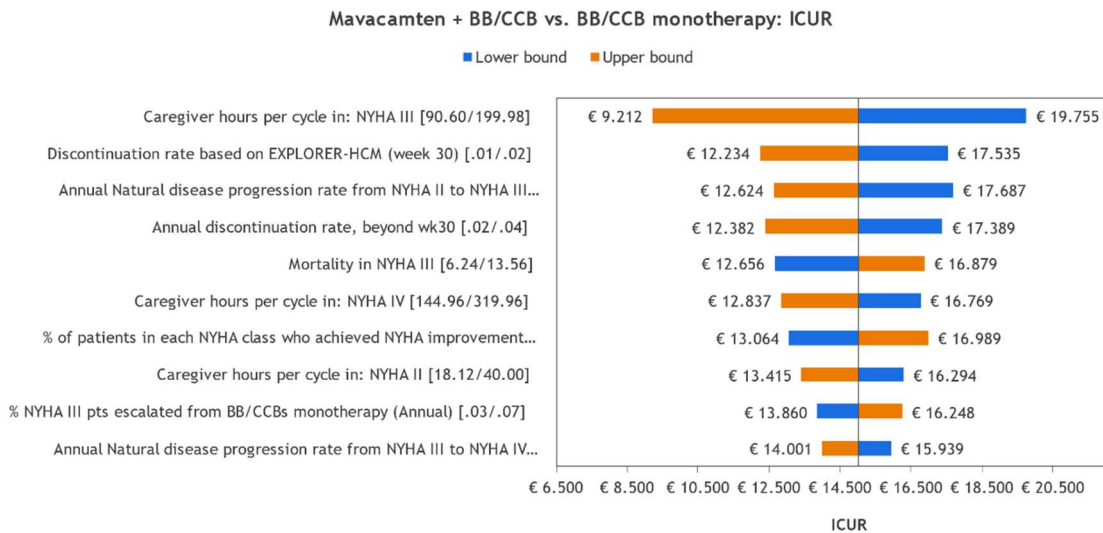
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€ 14.638 per gewonnen levensjaar
Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 15.019 per gewonnen QALY

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses

Figuur 3 geeft de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Alle analyses in de deterministische gevoeligheidsanalyse blijven onder de referentiewaarde van 20.000 per QALY. Echter, het aantal uren voor informele zorg, discontinuatie rate van mavacamten + standaardbehandeling en jaarlijkse ziekteprogressie van NYHA II naar NYHA III hebben de grootste invloed op de ICER.

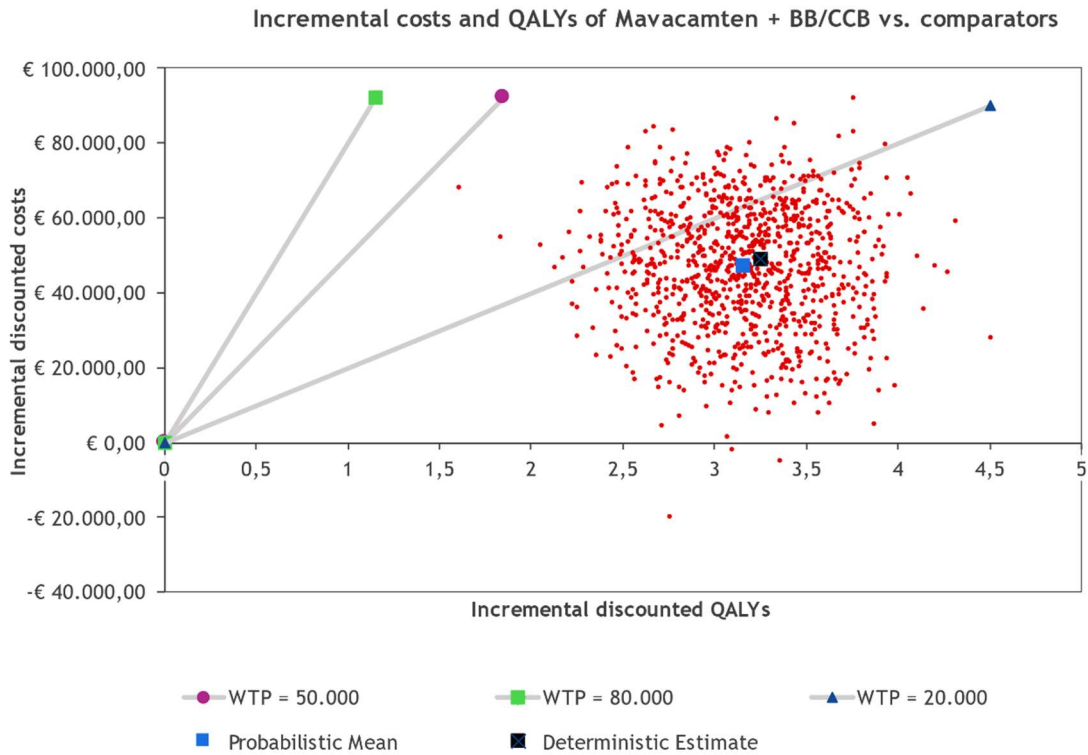
Figuur 3: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.



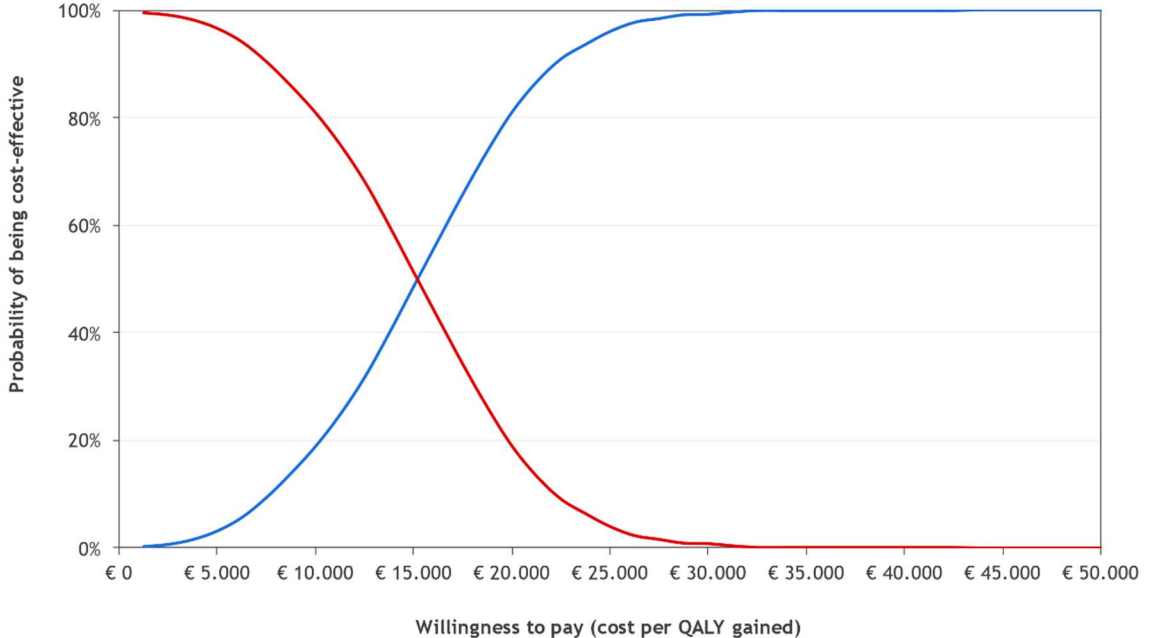
3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Figuur 4 en Figuur 5 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van Bètablokkers en/of niet-dihydropyridine calciumantagonisten. Bij een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY is de kans dat Mavacamten kosteneffectief is 100%. De probabilistische ICER is €14.879 per QALY, wat dicht zit op de deterministische ICER.

Figuur 4: Incrementele kosten en effecten van Mavacamten + standaardbehandeling ten opzichte van standaardbehandeling: PSA met 1.000 simulaties.



Figuur 5: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen Mavacamten + standaardbehandeling en standaardbehandeling (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties).



3.5.3 Scenarioanalyses

In Tabel 32 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Scenarioanalyses die de grootste invloed hebben op de ICER zijn:

- Het niet meenemen van mantelzorg. Dit zorgt voor een verdubbeling van de ICER, waarbij mavacamten + standaardbehandeling niet meer kosteneffectief is ten opzichte van standaardbehandeling.

- Exclusie van maatschappelijke kosten, zorgt ook voor een verdubbeling van de ICER. Dit is een logisch gevolg omdat onder maatschappelijke kosten ook mantelzorgkosten vallen. Mantelzorgkosten zijn na kosten voor mavacamten, de grootste driver van het verschil in kosten tussen mavacamten + standaardbehandeling en de standaardbehandeling.
- Het niet meenemen van ziekteprogressie na 30 weken en na 46 weken voor de mavacamten + standaardbehandeling arm en de standaardbehandeling, respectievelijk. Dit zorgt voor een stijging van de ICER naar € 27.853 per QALY. Wanneer voor allebei de armen na 30 weken geen ziekteprogressie wordt meegenomen dan stijgt de ICER aanzienlijk, naar € 46.955. Dit is een verdrievoudiging van de base-case ICER.

Tabel 32: Resultaten scenarioanalyses

#	Scenario	Incrementele kosten	Incrementele LY	Incrementele QALYs	Kosten per LY	Kosten per QALY
	Base case	€ 48.825	3,34	3,25	€ 14.638	€ 15.019
1	Tijdshorizon van 10 jaar	€ 25.509	0,45	0,66	€ 56.440	€ 38.641
2	Tijdshorizon van 20 jaar	€ 37.330	1,82	1,94	€ 20.566	€ 19.224
3	Inclusie van indirecte medische kosten	€ 62.131	3,34	3,25	€ 18.627	€ 19.112
4	Exclusie van mantelzorgkosten	€ 121.038	3,34	3,25	€ 36.287	€ 37.233
5	Exclusie van reiskosten	€ 48.843	3,34	3,25	€ 14.643	€ 15.025
6	Exclusie van productiviteitsverliezen	€ 49.470	3,34	3,25	€ 14.831	€ 15.217
7	Exclusie van alle maatschappelijke kosten	€ 121.699	3,34	3,25	€ 36.485	€ 37.436
8	Korte termijn transitiekansen: gebaseerd op EXPLORER-HCM tot week 30	€ 64.046	2,74	2,66	€ 23.377	€ 24.057
9	Korte termijn transitiekansen: gebaseerd op EXPLORER-LTE tot week 46	€ 52.680	3,46	3,37	€ 15.238	€ 15.641
10	Korte termijn transitiekansen: gebaseerd op EXPLORER-LTE week 106	€ 44.958	3,23	3,15	€ 13.922	€ 14.275
11	Korte termijn transitiekansen: geaugmenteerde kansen op basis van EXPLORER-LTE data tot week 46	€ 50.287	3,43	3,34	€ 14.648	€ 15.035
12	Korte termijn transitiekansen: geaugmenteerde kansen op basis van EXPLORER-LTE data tot week 106	€ 39.861	3,04	2,96	€ 13.125	€ 13.460
13	Korte termijn transitiekansen: EXPLORER-HCM & VALOR-HCM	€ 58.862	3,32	3,18	€ 17.703	€ 18.484
14	Lange termijn transitiekansen: lange termijn transitiekansen worden gelijk gesteld aan de laatste geobserveerde transitiekansen op de korte termijn	€ 9.433	-0,14	-0,11	Interventie gedomineerd	Interventie gedomineerd

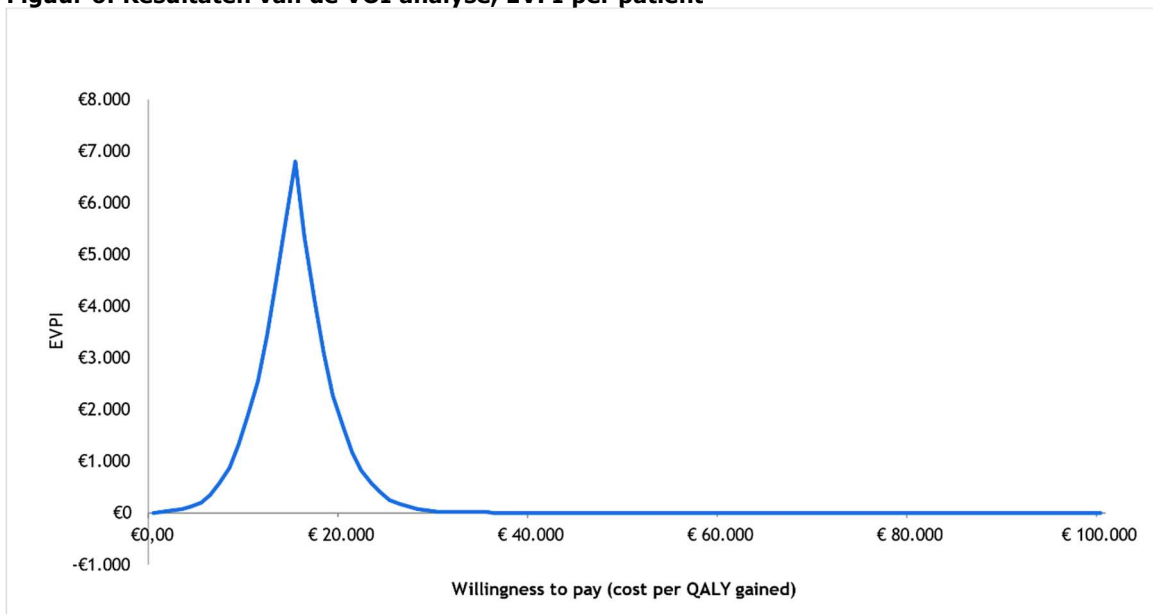
#	Scenario	Incrementele kosten	Incrementele LY	Incrementele QALYs	Kosten per LY	Kosten per QALY
15	Lange termijn transitiekansen: Exclusie van natuurlijke ziekteprogressie; er is geen verandering in NYHA-klasse na week 30 voor mavacamten en na week 46 voor standaardbehandeling (geen ziekteprogressie)	€ 75.612	2,75	2,71	€ 27.476	€ 27.853
16	Exclusie van natuurlijke ziekteprogressie: er is geen verandering in NYHA-klasse na week 30 voor beide behandelingen (geen ziekteprogressie)	€ 91.267	1,97	1,94	€ 46.286	€ 46.955
17	Natuurlijke ziekteprogressie: hetzelfde ziekteprogressie percentage wordt toegepast op zowel mavacamten + standaardbehandeling als standaardbehandeling	€ 36.089	2,18	2,15	€ 16.550	€ 16.766
18	De effectiviteit van SRT is gebaseerd op studie van Knyshov et al. (94)	€ 47.287	3,44	3,35	€ 13.736	€ 14.097
19	De utiliteiten van gezondheidstoestanden worden gebaseerd op EXPLORER-HCM zonder schaling naar de algemene populatie	€ 48.825	3,34	3,44	€ 14.638	€ 14.175
20	De utiliteit voor NYHA-klasse IV wordt gelijkgesteld aan de waarde zoals geschat in de utiliteitanalyse voor EXPLORER-HCM	€ 48.825	3,34	3,27	€ 14.638	€ 14.923
21	Inclusie van leeftijdsafhankelijke utiliteiten	€ 48.825	3,34	2,92	€ 14.638	€ 16,703
22	Mortaliteit op basis van ShaRE	€ 4.489	1,80	2,16	€ 2.500	€ 2.080
23	Mortaliteit op basis van Humedica EMR data	€ 14.563	2,04	2,34	€ 7.123	€ 6.232
24	Het aantal mantelzorguren gebaseerd op het tafamidis FE dossier	€ 80.532	3,34	3,25	€ 24.143	€ 24.772
25	Mortaliteit op basis van ShaRE + het aantal mantelzorguren gebaseerd op het tafamidis FE dossier	€ 52.042	1,80	2,16	€ 28.985	€ 24.116
26	Mortaliteit op basis van Humedica EMR data + het aantal mantelzorguren	€ 61.266	2,04	2,34	€ 29.966	€ 26.218

#	Scenario	Incrementele kosten	Incrementele LY	Incrementele QALYs	Kosten per LY	Kosten per QALY
	gebaseerd op het tafamidis FE dossier					

3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse

De kans dat Mavacamten bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY kosteneffectief is 100% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor Mavacamten bedraagt de EVPI per patiënt €0 (Figuur 6). Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY naar verwachting geen risico om een beslissing te nemen die niet kosteneffectief zal zijn. Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is er namelijk weinig tot geen onzekerheid over de kosteneffectiviteit van mavacamten. Het is belangrijk om te realiseren dat niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheid), en dat de EVPI de impact van deze onzekerheden dus niet reflecteert. Daarnaast dient vermeld te worden dat deze EVPI conditioneel is op de huidige prijs van mavacamten in het model.

Figuur 6: Resultaten van de VOI analyse, EVPI per patiënt



4 Discussie en Conclusies

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten:

- Omdat er geen lange-termijn data beschikbaar is, en er ook geen mortaliteitsgegevens beschikbaar zijn, is ziekteprogressie meegenomen op basis van een percentage (4,55%) uit de literatuur.^[1, 2] Dit percentage is verschillend toegepast op beide armen op basis van expert opinie en op basis van een studie uit 2005, waarbij een lager percentage voor ziekteprogressie is gebruikt in de mavacamten + standaardbehandeling-arm vergeleken met standaardbehandeling (0,53% i.p.v. 4,55%).^[3] Deze correctie is gebaseerd op een risicoverhouding in verslechtering van NYHA klasse à 11,62%.^[3] Het excluseren van deze natuurlijke ziekteprogressie heeft een relatief grote invloed op de ICER, waarbij de ICER meer dan verdubbelt. De ICER blijft wel onder de herberekende referentiewaarde van €50.000 per QALY. Het Zorginstituut blijft benadrukken dat er onzekerheid heerst rondom de gebruikte percentages voor ziekteprogressie. Gezien de korte follow-up duur zijn er dus belangrijke onzekerheden betreffende de lange termijn effecten zoals morbiditeit en mortaliteit wat maakt dat de resultaten van deze analyse zeer voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- Voor de mavacamten + standaardbehandeling arm wordt er gebruik gemaakt van data verzameld over een follow-up duur van 30 weken. Voor de standaardbehandeling wordt er gebruik gemaakt van data verzameld over een follow-up duur van 46 weken. Het gebruik van verschillende periodes om de korte termijn transitie op te baseren (30 weken vs. 46 weken) zorgt mogelijk voor vertekende transitiekansen, en daarmee vertekende kosteneffectiviteitsresultaten. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder scenario's toegevoegd waarin voor beide armen data met dezelfde follow-up periode is gebruikt. Dit zorgt voor een stijging van de ICER naar €24.057 per QALY.
- Effectiviteit van SRT behandeling werd gebaseerd op expert opinie uit Groot-Brittannië. Verder geeft de registratiehouder aan dat Nederlandse klinisch experts hebben aangegeven dat alleen NYHA III patiënten SRT zouden krijgen en dat 50% van de NYHA III patiënten gedurende hun hele leven SRT zouden krijgen. Deze stappen zijn nog relatief onduidelijk beschreven, en het Zorginstituut vraagt hier onderbouwing voor (bv. om hoeveel patiënten gaat het uiteindelijk). Volgens de registratiehouder zorgt mavacamten + standaardbehandeling ervoor dat er minder SRT behandeling nodig zijn ten opzichte van de standaardbehandeling. Dit is echter onzeker omdat dit niet gebaseerd is op data, maar op expert opinie. Daarnaast heeft SRT mogelijk een meerwaarde ten opzichte van mavacamten + standaardbehandeling, en is daarmee ook kosteneffectief is ten opzichte van mavacamten + standaardbehandeling. In de beoordeling van ICER in de Verenigde Staten is een analyse toegevoegd waarin mavacamten + standaardbehandeling is vergeleken met SRT. In deze analyse domineert SRT de behandeling met mavacamten + standaardbehandeling (d.w.z. SRT is goedkoper en effectiever ten opzichte mavacamten + standaardbehandeling). Zie tabel 2 in Beinfield et al. (2022).^[4]

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Al het zorggebruik is gebaseerd op expert opinie. Dit maakt het zorggebruik en de kosten erg onzeker. Met inachtnaam van ook de onzekerheden wat betreft effectiviteit maakt dit dat de resultaten van de farmaco-economische analyse zeer voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. Echter, het Zorginstituut wil benadrukken, zoals blijkt uit de kritiekpunten, dat er sprake is van een korte follow-up en dat er dus belangrijke onzekerheden zijn betreffende de lange termijn effecten zoals morbiditeit en mortaliteit. Dit maakt dat de resultaten van deze analyse zeer voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd.

De registratiehouder rapporteert een ICER van €15.019 per gewonnen QALY ten opzichte van standaardbehandeling. Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is mavacamten + standaardbehandeling kosteneffectief ten opzichte van standaardbehandeling alleen. De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat mavacamten + standaardbehandeling kosteneffectief is ten opzichte van standaardbehandeling bij een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY 100% is. De kosteneffectiviteitsresultaten lijken representatief voor de korte termijn, maar voor de lange termijn zijn de resultaten onzeker en is de berekende ICER mogelijk te optimistisch.

5 Referenties

1. Maron BJ, Rowin EJ, Udelson JE, Maron MS. Clinical Spectrum and Management of Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2018;6(5):353-63.
2. Maron MS, Rowin EJ, Olivotto I, Casey SA, Arretini A, Tomberli B, et al. Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(12):1399-409.
3. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1251-8.
4. Beinfeld M, Wasfy JH, Walton S, Sarker J, Nhan E, Rind DM, et al. Mavacamten for hypertrophic cardiomyopathy: effectiveness and value. *J Manag Care Spec Pharm.* 2022;28(3):369-75.
5. EMA. Summary of product characteristics mavacamten (Camzyos). 2023.
6. BMS. Expert Meeting: Mavacamten in obstructieve hypertrofische cardiomyopathie in Nederland. 2022.
7. DeVries JH, Irs A, Hillege HL. The European Medicines Agency assessment of mavacamten as treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy in adult patients. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3492-4.
8. Olivotto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10253):759-69.
9. Rader F, Choudhury L, Saberi S, Fermin D, Wheeler Matthew T, Abraham Theodore P, et al. LONG-TERM SAFETY OF MAVACAMTEN IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: INTERIM RESULTS OF THE MAVA-LONG TERM EXTENSION (LTE) STUDY. *Journal of the American College of Cardiology.* 2021;77(18_Supplement_1):532-.
10. Desai MY, Owens A, Wolski K, Geske JB, Saberi S, Wang A, et al. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 56 Results From the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2023;8(10):968-77.
11. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(2):95-108.
12. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Saberi S, Wang A, et al. Dose-Blinded Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Outcomes Through 32 Weeks. *Circulation.* 2023;147(11):850-63.
13. BMS. Advisory Board on Hypertrophic Cardiomyopathy in the Netherlands. 2022.
14. Knyshev G, Lazoryshynets V, Rudenko K, Kravchuk B, Beshlyaga V, Zalevsky V, et al. Is surgery the gold standard in the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(1):5-9.
15. BMS. Expert opinion and global HTA advisory board meeting: Meeting minutes 2021.
16. Centraal Bureau voor de Statistiek. Prognose periode-levensverwachting; geslacht en leeftijd, 2020-2070. 2022.Website: <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/84883NED/table?ts=1616485891825>.
17. Lakdawala N, Saberi S, Day S, Ingles J, Semsarian C, Olivotto I, et al. New York Heart Association Functional Class And Mortality In Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure.* 2022;28(5, Supplement):S37-S8.
18. BMS. sHaRe registry analysis: Mortality by NYHA. 2022.
19. BMS. Humedica EMR data analysis: Mortality by NYHA. 2022.
20. Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SMAA, de Wit GA, Prenger R, Stolk EA. Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D. *Value in Health.* 2016;19(4):343-52.
21. Di Tanna GL, Urbich M, Wirtz HS, Potrata B, Heisen M, Bennisson C, et al. Health State Utilities of Patients with Heart Failure: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics.* 2021;39(2):211-29.

22. Z-Index. G-Standaard september 2023. 2023.
23. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2016.
24. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Bijlage 1: Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2016.
25. Erasmus Medisch Centrum (EMC). Farmacogenetica - Klinische Chemie - Kosten Onderlinge Dienstverlening. 2023.
26. Nederlandse Zorgautoriteit (NZA). Opendisdata zorgproducten. 2023.
27. Zorginstituut Nederland. Farmaco-economisch rapport voor tafamidis (Vyndaqel®) bij de behandeling van ATTR-CM. 2020.
28. Zorginstituut Nederland. Farmaco-Economisch rapport voor sacubitril/ valsartan (Entresto®) bij de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen. DEFINITIEF ed. Zorginstituut Nederland 2016. Website:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2016/04/05/sacubitril-valsartan-entresto-bij-symptomatisch-chronisch-hartfalen-met-verminderde-ejectiefractie>.

Bijlage 1: Klinische studies

Tabel bijlage 1: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

Naam studie/ subgroep	Onderzoeks ontwerp (bewijsniveau)	Patiënten		Interventie en vergelijkende behandeling	Followup	Primaire uitkomstmaten
		Aantal	Kenmerken			
EXPLORER-HCM	RCT	251	Volwassen patiënten met symptomatische (NYHA II-III) obstructieve HCM	Groep 1: Mavacamten Groep 2: Placebo	30 weken	Percentage patiënten met een klinische response*
EXPLORER-LTE cohort van MAVA-LTE **	Lange termijn extensie van EXPLORER-HCM	224	Patiënten die eerder geïncludeerd waren in EXPLORER-HCM	Mavacamten	Lopend	Frequentie en ernst van ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling
VALOR-HCM	RCT	112	Patiënten met symptomatische obstructieve HCM die overwogen om een SRT te ondergaan	Groep 1: Mavacamten Groep 2: Placebo	16 weken	Percentage patiënten dat besloot een SRT te ondergaan, of dat daar volgens de richtlijnen voor in aanmerking kwam

* Een positieve klinische response werd gedefinieerd als een $\geq 1,5$ ml/kg/minuut toename van pVO_2 en ten minste één NYHA-klasse verbetering of $\geq 3,0$ ml/kg/minuut verbetering in pVO_2 en geen verslechtering van NYHA-klasse.

** MAVA-LTE is een lange termijn extensie studie voor patiënten die de EXPLORER-HCM studie tot en met week 38 hebben voltooid (EXPLORER-LTE cohort) en bij patiënten met symptomatische niet-obstructieve (n)HCM die de fase 2 studie MAVERICK-HCM tot en met week 24 hebben voltooid (MAVERICK-LTE cohort). Gezien de indicatie betrekking heeft op obstructieve HCM zijn voor dit dossier alleen de uitkomsten van obstructieve HCM patiënten van het EXPLORER-LTE cohort relevant.

Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse

Parameter	Base case waarde	Standaardfout	Verdeling	Ondergrens	Bovengrens	Bron
Clinical settings						
Discontinuation rate based on EXPLORER-HCM (week 30)	1,60%	0,32%	Beta	1,03%	2,28%	EXPLORER-HCM
% of patients who achieve NYHA class improvement-NYHA II	36,5%	7,3%	Beta	22,8%	51,3%	
Annual discontinuation rate, beyond wk30	2,77%	0,55%	Gamma	1,79%	3,95%	
Natural disease progression in mavacamten + BB/CCB						
Relative risk for progression rate (mavacamten compared to SoC)	11,62 %	2,32%	Gamma	7,52%	16,60 %	EXPLORER-HCM
Annual Natural disease progression rate from NYHA I to NYHA I	95,45 %	19,09 %	Gamma	61,77 %	136,34 %	Maron et al.
Annual Natural disease progression rate from NYHA I to NYHA II	4,55%	0,91%	Gamma	2,94%	6,50%	
Annual Natural disease progression rate from NYHA II to NYHA II	95,45 %	19,09 %	Gamma	61,77 %	136,34 %	
Annual Natural disease progression rate from NYHA II to NYHA III	4,55%	0,91%	Gamma	2,94%	6,50%	
Annual Natural disease progression rate from NYHA III to NYHA III	95,45 %	19,09 %	Gamma	61,77 %	136,34 %	
Annual Natural disease progression rate from NYHA III to NYHA IV	4,55%	0,91%	Gamma	2,94%	6,50%	
Annual Natural disease progression rate from NYHA IV to NYHA IV	100%	20%	Gamma	64,71 %	142,84 %	
Subsequent treatment options among patients receiving BB/CCBs						
NYHA III pts moving to SRT (annual)	5,18%	1,04%	Gamma	3,35%	7,39%	Nederlandse klinische experts
Mortality rates						
Mortality in NYHA II	2,38	0,48	Lognormal	1,58	3,44	Lakdawala et al.
Mortality in NYHA III	9,38	1,88	Lognormal	6,24	13,56	
Mortality in NYHA IV	9,38	1,88	Lognormal	6,24	13,56	
% Surgical mortality (one-off) in patients receiving ASA	1,12%	0,22%	Beta	0,72%	1,60%	Bytyci et al.
% Surgical mortality (one-off) in patients receiving Myectomy	1,27%	0,25%	Beta	0,82%	1,81%	
Health state utility (Regardless of treatment)						
Health state utility in NYHA I	0,857	0,005	Beta	0,847	0,867	EXPLORER-HCM
Health state utility in NYHA II	0,816	0,005	Beta	0,807	0,826	
Health state utility in NYHA III	0,710	0,013	Beta	0,684	0,735	
Health state utility in NYHA IV	0,710	0,013	Beta	0,684	0,735	
Adverse event incidence rate (%), per cycle						
Syncope in mavacamten + BB/CCB	0,22%	0,04%	Beta	0,14%	0,31%	EXPLORER-HCM
Transient ischemic attack (TIA) in BB/CCB monotherapy	0,10%	0,02%	Beta	0,00	0,00	
Cardiac failure congestive in BB/CCB monotherapy	0,10%	0,02%	Beta	0,00	0,00	
Viral gastro-enteritis in BB/CCB monotherapy	0,10%	0,02%	Beta	0,00	0,00	

Urinary tract infection (UTI) in BB/CCB monotherapy	0,21%	0,04%	Beta	0,00	0,00	
Mavacamten + BB/CCB, drug monitoring in Year-1						
ECHO procedures in NYHA I	5	1,00	Gamma	3,25	4,82	Gemiddeld 6 bezoeken per jaar, (SmPC)
Specialist visit in NYHA I	4,5	0,90	Gamma	2,85	4,22	
ECHO procedures in NYHA II	5	1,00	Gamma	3,25	4,82	
Specialist visit in NYHA II	4,5	0,90	Gamma	2,85	4,22	
ECHO procedures in NYHA III	4,5	0,90	Gamma	2,85	4,22	
Specialist visit in NYHA III	3,5	0,70	Gamma	2,03	3,01	
ECHO procedures in NYHA IV	4,5	0,90	Gamma	2,85	4,22	
Specialist visit in NYHA IV	2,5	0,50	Gamma	1,22	1,81	
Health care resource utilization, costs (€)						
Unit cost, Nurse consultation	8,61	1,72	Gamma	5,57	12,30	ZIN kostenhandleiding
Unit cost, GP consultation	35,09	7,02	Gamma	22,71	50,12	ZIN kostenhandleiding
Unit cost, Out of hours	35,09	7,02	Gamma	22,71	50,12	Assumptie: Zelfde als standaard huisarts consult
Unit cost, Specialist visit	86,13	17,23	Gamma	55,74	123,03	ZIN kostenhandleiding
Unit cost, HF nurse	8,61	1,72	Gamma	5,57	12,30	ZIN kostenhandleiding
Unit cost, Hospitalizations	5061,44	1012,29	Gamma	3275,50	7229,78	NZa DBC tarieven-tabel. 2022
Unit cost, ER visits	275,40	55,08	Gamma	178,23	393,39	ZIN kostenhandleiding
Unit cost, ECHO procedures	151,88	30,38	Gamma	98,29	216,94	NZa DBC tarieven-tabel. 2019.
Unit cost, 12 lead ECGs procedures	51,77	10,35	Gamma	33,51	73,95	
Unit cost, Cardiac MRI procedures	410,40	82,08	Gamma	265,59	586,22	
Unit cost, CPET procedures	51,77	10,35	Gamma	33,51	73,95	
Unit cost, BNP and NT-proBNP tests	16,45	3,29	Gamma	10,64	23,49	
Unit cost, Troponin T and I tests	8,90	1,78	Gamma	5,76	12,71	
Unit cost, 48 hour Holter monitoring	143,93	28,79	Gamma	93,15	205,60	
Health care resource utilization, resource use per year						
NYHA I, Nurse consultation	0,32	0,06	Gamma	0,21	0,46	VK expert elicitation studie
NYHA I, GP consultation	0,46	0,09	Gamma	0,30	0,66	
NYHA I, Specialist visit	1,50	0,30	Gamma	0,97	2,14	Nederlandse klinische experts
NYHA I, ECHO procedures	1,00	0,20	Gamma	0,65	1,43	
NYHA I, 12 lead ECGs procedures	1,00	0,20	Gamma	0,65	1,43	
NYHA I, Cardiac MRI procedures	0,20	0,04	Gamma	0,13	0,29	
NYHA I, CPET procedures	1,00	0,20	Gamma	0,65	1,43	
NYHA I, BNP and NT-proBNP tests	0,50	0,10	Gamma	0,32	0,71	
NYHA I, Troponin T and I tests	0,50	0,10	Gamma	0,32	0,71	
NYHA I, 48 hour Holter monitoring	0,75	0,15	Gamma	0,49	1,07	
NYHA II, Nurse consultation	0,50	0,10	Gamma	0,32	0,71	VK expert elicitation studie
NYHA II, GP consultation	0,89	0,18	Gamma	0,58	1,28	
NYHA II, Specialist visit	1,50	0,30	Gamma	0,97	2,14	Nederlandse klinische experts
NYHA II, ECHO procedures	1,00	0,20	Gamma	0,65	1,43	
NYHA II, 12 lead ECGs procedures	1,50	0,30	Gamma	0,97	2,14	
NYHA II, Cardiac MRI procedures	0,20	0,04	Gamma	0,13	0,29	
NYHA II, CPET procedures	1,00	0,20	Gamma	0,65	1,43	
NYHA II, BNP and NT-proBNP tests	1,00	0,20	Gamma	0,65	1,43	
NYHA II, Troponin T and I tests	1,00	0,20	Gamma	0,65	1,43	
NYHA II, 48 hour Holter monitoring	1,00	0,20	Gamma	0,65	1,43	
NYHA III, Nurse consultation	1,71	0,34	Gamma	1,11	2,45	VK expert elicitation studie
NYHA III, GP consultation	1,57	0,31	Gamma	1,02	2,24	
NYHA III, Out of hours	0,71	0,14	Gamma	0,46	1,02	Nederlandse klinische experts
NYHA III, Specialist visit	2,50	0,50	Gamma	1,62	3,57	
NYHA III, HF nurse	0,50	0,10	Gamma	0,32	0,71	
NYHA III, Hospitalizations	0,50	0,10	Gamma	0,32	0,71	

NYHA III, ER visits	0,50	0,10	Gamma	0,32	0,71	perts	
NYHA III, ECHO procedures	1,50	0,30	Gamma	0,97	2,14		
NYHA III, 12 lead ECGs procedures	2,50	0,50	Gamma	1,62	3,57		
NYHA III, Cardiac MRI procedures	0,20	0,04	Gamma	0,13	0,29		
NYHA III, BNP and NT-proBNP tests	0,00	0,00	Gamma	0,00	0,00		
NYHA III, Troponin T and I tests	1,50	0,30	Gamma	0,97	2,14		
NYHA III, 48 hour Holter monitoring	1,50	0,30	Gamma	0,97	2,14	VK expert elicitatie studie	
NYHA IV, Nurse consultation	3,57	0,71	Gamma	2,31	5,10		
NYHA IV, GP consultation	3,14	0,63	Gamma	2,03	4,49	Nederlandse klinische ex- perts	
NYHA IV, Out of hours	1,71	0,34	Gamma	1,11	2,45		
NYHA IV, Specialist visit	3,50	0,70	Gamma	2,27	5,00		
NYHA IV, HF nurse	1,75	0,35	Gamma	1,13	2,50		
NYHA IV, Hospitalizations	1,50	0,30	Gamma	0,97	2,14		
NYHA IV, ER visits	1,50	0,30	Gamma	0,97	2,14		
NYHA IV, ECHO procedures	1,50	0,30	Gamma	0,97	2,14		
NYHA IV, 12 lead ECGs procedures	3,50	0,70	Gamma	2,27	5,00		
NYHA IV, Cardiac MRI procedures	0,20	0,04	Gamma	0,13	0,29		
NYHA IV, BNP and NT-proBNP tests	0,00	0,00	Gamma	0,00	0,00		
NYHA IV, Troponin T and I tests	2,50	0,50	Gamma	1,62	3,57		
NYHA IV, 48 hour Holter monitoring	2,50	0,50	Gamma	1,62	3,57		
Terminal care cost (€), one-off							
Terminal care cost (€), one-off	6160	1232	Gamma	3986,4 3	8798,9 7		DBC code 990040003
Adverse event cost (€)							
Syncope	1030	206	Gamma	666,56	1471,2 6	DBC code 182199008	
Transient ischemic attack (TIA)	1080	216	Gamma	698,92	1542,6 8	DBC code 099999006	
Cardiac failure congestive	345	69	Gamma	223,27	492,80	DBC code 099899060	
Viral gastroenteritis	290	58	Gamma	187,67	414,24	DBC code 119499078	
Urinary tract infection (UTI)	590	118	Gamma	381,82	842,76	DBC code 149999048	
Indirect cost, caregiver costs							
Caregiver hours per cycle in: NYHA II	28	5,6	Gamma	18,12	40,00	Nederlandse klinische ex- perts	
Caregiver hours per cycle in: NYHA III	140	28	Gamma	90,60	199,98		
Caregiver hours per cycle in: NYHA IV	224	44,8	Gamma	144,96	319,96		
Indirect cost, travel costs							
Number of visits per cycle in NYHA I	0,115	0,733	Gamma	0,074	0,164	Totaal van tweedelijs bezoeken	
Number of visits per cycle in NYHA II	0,115	0,023	Gamma	0,074	0,164		
Number of visits per cycle in NYHA III	0,307	0,023	Gamma	0,198	0,438		
Number of visits per cycle in NYHA IV	0,632	0,061	Gamma	0,409	0,903		
Indirect cost, productivity loss costs, proportion of patients with long term absence							
NYHA I	12,0%	2,4%	Beta	7,7%	17,1%	ZIN - Far- maco-eco- nomisch Rapport voor sacubi- tril/valsarta n, ge- valideerd door Neder- landse klini- sche ex- perts.	
NYHA II	39,0%	7,8%	Beta	24,4%	54,7%		
NYHA III	83,0%	16,6%	Beta	39,9%	99,9%		
NYHA IV	99,0%	19,8%	Beta	99%	99%		

BB; bètablokkers, CCB; niet-dihydropyridine calciumantagonisten

Bijlage 3: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses

Parameter	Base case waarde	Standaardfout	Verdeling	Alpha/gemiddelde	Beta/SD	Bron
Initial health state distribution						
Proportion of patients in NYHA II	72,9%	Dirichlet				EXPLORER-HCM
Proportion of patients in NYHA III	27,1%					
Clinical settings						
Discontinuation rate (one-off), at wk30	1,60%	0,32%	Beta	24,58	1511,9	EXPLORER-HCM
% of patients who achieve NYHA class improvement-NYHA II	36,5%	7,3	Beta	15,51	26,98	
Annual discontinuation rate, beyond wk30	2,80%	0,55%	Gamma	25,00	0,00	
Natural disease progression in mavacamten + BB/CCB						
Relative risk for progression rate (mavacamten compared to SoC)	11,62 %	2,32%	Gamma	7,52%	16,60 %	EXPLORER-HCM
Annual Natural disease progression rate from NYHA I to NYHA I	95,45 %	19,09 %	Gamma	25,00	0,04	Maron et al.
Annual Natural disease progression rate from NYHA I to NYHA II	4,55%	0,91%	Gamma	25,00	0,00	
Annual Natural disease progression rate from NYHA II to NYHA II	95,45 %	19,09 %	Gamma	25,00	0,04	
Annual Natural disease progression rate from NYHA II to NYHA III	4,55%	0,91%	Gamma	25,00	0,00	
Annual Natural disease progression rate from NYHA III to NYHA III	95,45 %	19,09 %	Gamma	25,00	0,04	
Annual Natural disease progression rate from NYHA III to NYHA IV	4,55%	0,91%	Gamma	25,00	0,00	
Annual Natural disease progression rate from NYHA IV to NYHA IV	100%	20%	Gamma	25,00	0,04	
Annual Natural disease progression rate from NYHA IV to NYHA I	100%	20%	Gamma	25,00	0,04	
Subsequent treatment options among patients receiving BB/CCBs monotherapy						
NYHA III pts moving to SRT (annual)	5,18%	1,04%	Gamma	25,00	0,00	Nederlandse klinische experts
Mortality rates						
Mortality relative risk in NYHA II	2,38	0,48	Lognormal	0,85	0,20	Lakdawala et al.
Mortality relative risk in NYHA III	9,38	1,88	Lognormal	2,22	0,20	
Mortality relative risk in NYHA IV	9,38	1,88	Lognormal	2,22	0,20	
% Surgical mortality (one-off) in patients receiving ASA	1,12%	0,22%	Beta	24,71	2181,4	Bytyci et al.
% Surgical mortality (one-off) in patients receiving Myectomy	1,27%	0,25%	Beta	24,67	1917,8	
Health state utility (Regardless of treatment)						
Health state utility in NYHA I	0,857	variantie/covariantie matrix met Cholesky decompositie				EXPLORER-HCM
Health state utility in NYHA II	0,816					
Health state utility in NYHA III	0,719					
Health state utility in NYHA IV	0,719					
Adverse event incidence rate (%), per cycle						
Syncopal in mavacamten + BB/CCB	0,22%	0,04%	Beta	24,97	23949,03	EXPLORER-HCM
Syncopal in BB/CCB monotherapy	0,10%	0,02%	Beta	24,97	23949,03	
Transient ischemic attack (TIA) in BB/CCB monotherapy	0,10%	0,02%	Beta	24,97	23949,03	
Cardiac failure congestive in BB/CCB monotherapy	0,10%	0,02%	Beta	24,97	23949,03	

Viral gastro-enteritis in BB/CCB monotherapy	0,10%	0,02%	Beta	24,95	11949,05	
Urinary tract infection (UTI) in BB/CCB monotherapy	0,21%	0,04%	Beta	24,97	23949,03	
Market shares of BBs and CCBs						
Beta-Blockers	68,04%		Dirichlet			Nederlandse klinische experts
Calcium Channel Blockers	21,25%					
BBs + CCBs	10,71%					
Market shares of various BBs						
Market share of Metoprolol	50,0%		Dirichlet			Nederlandse klinische experts
Market share of Bisoprolol	30,0%					
Market share of Nebivolol	20,0%					
Market shares of various CCBs						
Market share of Diltiazem hydrochloride	10,0%		Dirichlet			Nederlandse klinische experts
Market share of Verapamil hydrochloride	90,0%					
Market share of various SRT procedures						
Market share of alcohol ablation therapy	50,0%		Dirichlet			Nederlandse klinische experts
Market share of Myectomy	50,0%					
Mavacamten + BB/CCB, drug monitoring in Year-1						
ECHO procedures in NYHA I	5	1	Gamma	25	0,20	Gemiddeld 5 bezoeken per jaar (SmPC)
Specialist visit in NYHA I	4,5	0,9	Gamma	25	0,18	
ECHO procedures in NYHA II	5	1	Gamma	25	0,20	
Specialist visit in NYHA II	4,5	0,9	Gamma	25	0,18	
ECHO procedures in NYHA III	4,5	0,9	Gamma	25	0,18	
Specialist visit in NYHA III	3,5	0,7	Gamma	25	0,14	
ECHO procedures in NYHA IV	4,5	0,9	Gamma	25	0,18	
Specialist visit in NYHA IV	2,5	0,5	Gamma	25	0,10	
Health care resource utilization, costs (€)						
Unit cost, Nurse consultation	8,61	1,72	Gamma	25	0,34	ZIN kostenhandleiding
Unit cost, GP consultation	35,09	7,02	Gamma	25	1,40	
Unit cost, Out of hours	35,09	7,02	Gamma	25	1,40	Assumptie: Zelfde als standaard huisarts consult
Unit cost, Specialist visit	86,13	17,23	Gamma	25	3,45	ZIN kostenhandleiding
Unit cost, HF nurse	8,61	1,72	Gamma	25	0,34	
Unit cost, Hospitalizations	5061,44	1012,29	Gamma	25	202,46	NZa DBC tarientabel, 2022
Unit cost, ER visits	275,40	55,08	Gamma	25	11,02	ZIN kostenhandleiding
Unit cost, ECHO procedures	151,88	30,38	Gamma	25	6,08	NZa DBC tarientabel, 2019,
Unit cost, 12 lead ECGs procedures	51,77	10,35	Gamma	25	2,07	
Unit cost, Cardiac MRI procedures	410,40	82,08	Gamma	25	16,42	
Unit cost, CPET procedures	51,77	10,35	Gamma	25	2,07	
Unit cost, BNP and NT-proBNP tests	16,45	3,29	Gamma	25	0,66	
Unit cost, Troponin T and I tests	8,90	1,78	Gamma	25	0,36	
Unit cost, 48 hour Holter monitoring	143,93	28,79	Gamma	25	5,76	
Health care resource utilization, resource use per year						
NYHA I, Nurse consultation	0,32	0,06	Gamma	25	0,01	VK expert elicitation studie
NYHA I, GP consultation	0,46	0,09	Gamma	25	0,02	
NYHA I, Specialist visit	1,5	0,30	Gamma	25	0,06	Nederlandse klinische experts
NYHA I, ECHO procedures	1	0,	Gamma	25	0,04	
NYHA I, 12 lead ECGs procedures	1	0,2	Gamma	25	0,04	
NYHA I, Cardiac MRI procedures	0,2	0,04	Gamma	25	0,01	
NYHA I, CPET procedures	1	0,2	Gamma	25	0,04	
NYHA I, BNP and NT-proBNP tests	0,5	0,1	Gamma	25	0,02	

NYHA I, Troponin T and I tests	0,5	0,1	Gamma	25	0,02		
NYHA I, 48 hour Holter monitoring	0,75	0,15	Gamma	25	0,03		
NYHA II, Nurse consultation	0,5	0,1	Gamma	25	0,02	VK expert elicitatie studie	
NYHA II, GP consultation	0,89	0,18	Gamma	25	0,04		
NYHA II, Specialist visit	1,5	0,3	Gamma	25	0,06	Nederlandse klinische ex- perts	
NYHA II, ECHO procedures	1	0,2	Gamma	25	0,04		
NYHA II, 12 lead ECGs procedures	1,5	0,3	Gamma	25	0,06		
NYHA II, Cardiac MRI procedures	0,2	0,04	Gamma	25	0,01		
NYHA II, CPET procedures	1	0,2	Gamma	25	0,04		
NYHA II, BNP and NT-proBNP tests	1	0,2	Gamma	25	0,04		
NYHA II, Troponin T and I tests	1	0,2	Gamma	25	0,04		
NYHA II, 48 hour Holter monitoring	1	0,2	Gamma	25	0,04		
NYHA III, Nurse consultation	1,71	0,34	Gamma	25	0,07		VK expert elicitatie studie
NYHA III, GP consultation	1,57	0,31	Gamma	25	0,06		
NYHA III, Out of hours	0,71	0,14	Gamma	25	0,03		
NYHA III, Specialist visit	2,5	0,5	Gamma	25	0,10	Nederlandse klinische ex- perts	
NYHA III, HF nurse	0,5	0,1	Gamma	25	0,02		
NYHA III, Hospitalizations	0,5	0,1	Gamma	25	0,02		
NYHA III, ER visits	0,5	0,1	Gamma	25	0,02		
NYHA III, ECHO procedures	1,5	0,3	Gamma	25	0,06		
NYHA III, 12 lead ECGs procedures	2,5	0,5	Gamma	25	0,10		
NYHA III, Cardiac MRI procedures	0,2	0,04	Gamma	25	0,01		
NYHA III, BNP and NT-proBNP tests	1,5	0,3	Gamma	25	0,06		
NYHA III, Troponin T and I tests	1,5	0,3	Gamma	25	0,06		
NYHA III, 48 hour Holter monitoring	1,5	0,3	Gamma	25	0,06		
NYHA IV, Nurse consultation	3,57	0,71	Gamma	25	0,14	VK expert elicitatie studie	
NYHA IV, GP consultation	3,14	0,63	Gamma	25	0,13		
NYHA IV, Out of hours	1,71	0,34	Gamma	25	0,07		
NYHA IV, Specialist visit	3,5	0,7	Gamma	25	0,14	Nederlandse klinische ex- perts	
NYHA IV, HF nurse	1,75	0,35	Gamma	25	0,07		
NYHA IV, Hospitalizations	1,5	0,3	Gamma	25	0,06		
NYHA IV, ER visits	1,5	0,3	Gamma	25	0,06		
NYHA IV, ECHO procedures	1,5	0,3	Gamma	25	0,06		
NYHA IV, 12 lead ECGs procedures	3,5	0,7	Gamma	25	0,14		
NYHA IV, Cardiac MRI procedures	0,2	0,04	Gamma	25	0,01		
NYHA IV, BNP and NT-proBNP tests	2,5	0,5	Gamma	25	0,10		
NYHA IV, Troponin T and I tests	2,5	0,5	Gamma	25	0,10		
NYHA IV, 48 hour Holter monitoring	1,5	0,3	Gamma	25	0,06		
Terminal care cost (€), one-off							
Terminal care cost (€), one-off	6160	1232	Gamma	25	246,40	DBC code 990040003	
Adverse event cost (€)							
Syncope	1030	206	Gamma	25	41,2	DBC code 182199008	
Transient ischemic attack (TIA)	1080	216	Gamma	25	43,2	DBC code 099999006	
Cardiac failure congestive	345	69	Gamma	25	13,8	DBC code 099899060	
Viral gastroenteritis	290	58	Gamma	25	11,6	DBC code 119499078	
Urinary tract infection (UTI)	590	118	Gamma	25	23,6	DBC code 149999048	
Indirect cost, caregiver costs							
Caregiver hours per cycle in: NYHA II	28	5,6	Gamma	25	1,12	Nederlandse klinische ex- perts	
Caregiver hours per cycle in: NYHA III	140	28	Gamma	25	5,60		
Caregiver hours per cycle in: NYHA IV	224	44,8	Gamma	25	8,96		
Indirect costs, travel costs							
Number of visits per cycle in NYHA I	0,115	0,023	Gamma	25	0,00	Totaal van tweedelijns bezoeken	
Number of visits per cycle in NYHA II	0,115	0,023	Gamma	25	0,00		
Number of visits per cycle in NYHA III	0,307	0,061	Gamma	25	0,01		
Number of visits per cycle in NYHA IV	0,632	0,126	Gamma	25	0,03		
Indirect cost, productivity loss costs, proportion of patients with long term absence							
NYHA I	12,0%	2,4%	Beta	21,88	160,45	ZIN - Far- maco-eco- nisch	
NYHA II	39,0%	7,8%	Beta	14,86	23,24		
NYHA III	83,0%	16,6%	Beta	3,42	0,70		

NYHA IV	99,0%	19,8%	Beta	-0,74	-0,01	Rapport voor sacubitril/valsartan, gevalideerd door Nederlandse klinische experts.
---------	-------	-------	------	-------	-------	--

* Naast de in Tabel gespecificeerde parameters zijn transitiekansen ook gevarieerd, maar door het grote aantal transitiekansen in het model (bijna 400) zijn deze niet weergegeven in de tabel. Een volledige lijst is te zien op sheet "Inputs" in het model.

BB; bètablokkers, CCB; niet-dihydropyridine calciumantagonisten